

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 1111

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

DARIDON François

Né le 16 Août 1936, à Honfleur (Calvados)

Interne des Hôpitaux de Caen

Présentée et soutenue publiquement le 1962

**LA MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE
A PROPOS D'UNE FORME D'EVOLUTION FAVORABLE**

Président : Mr. Julien MARIE, Professeur.

Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e
1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

DARIDON François

Né le 16 Août 1936, à Honfleur (Calvados)

Interne des Hôpitaux de Caen

Présentée et soutenue publiquement le

LA MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE A PROPOS D'UNE FORME D'ÉVOLUTION FAVORABLE

Président : Mr. Julien MARIE, Professeur.



Ets. GERMAIN

9, Rue Dupuytren

PARIS-VI^e

Digitized by the Internet Archive
in 2026



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.),
BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.),
DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.),
HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.),
LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.),
OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS
(D.), QUENU (J.), RICHTER (C.), SENEQUE (J.), STROHL
(A.), TANON (L.).

DOYEN : Léon BINET,
Membre de l'Institut.

1er ASSESSEUR : Jean VERNE

2me ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
	(JAYLE (M.-F.)
Biochimie médicale	(SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la	

MM.

chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et Virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	(BINET (L.)
Physiologie et pathologie obstétricale	(BARGETON (D.)
	LEPAGE (F.)
	(DOGNON (A.)
Physique médicale	(DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	(DESGREZ (P.)
	(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

mm.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	MOUQUIN (M.)
(Beaujon.....	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(Cochin.....	LEGER (L.)
Cliniques (Hôtel-Dieu.....	PATEL (J.)
chirurgicales... (Pitié.....	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine.....	GOSSET (J.)
(Salpêtrière.....	SICARD (A.)
(Tenon.....	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades).....	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin).....	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais).....	GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec).....	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca).....	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis).....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades).....	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne).....	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker).....	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P.)
(Boucicaut.....	LENEGRE (J.)
(Broussais.....	SOULIE (P.)
Cliniques médicales (Cochin.....	JUSTIN-BESANÇON (L.)

mm.

Cliniques médicales	(Cochin)	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M.)
	(Lariboisière)	SEZE (S. de)
	(Pitié)	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie théra-		
peutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique		
(Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète		
sucré et des maladies de la nutri-		
tion (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
	(Baudelocque)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	(Foch(Suresnes))	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique		
(Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique		
(Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puéricul-		
ture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale		
(Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie		
(Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infan-		
tile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et		
sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale		
(Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale		
(Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première		
enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Médecine.....	mm. (BOUR (H.) (LHERMITTE (F.) (PEQUIGNOT (H.)
---------------	--

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

mm.

Anatomie.....	(CABROL (C.) (COUINAUD (C.) (GILLOT (C.) (OLIVIER (G.) (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) (Pr. s. ch. (ABELANET (R.) (BUSSE (F.)
Anatomie pathologique.....	(CHOMETTE (G.) (GOUYGOU (Ch.), M. conf. (NEZELOFF (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.)
Anesthésiologie.....	(KERN (E.) (VOUREH (G.) (BARBIER (P.)
Bactériologie.....	(CHRISTOL (D.) (LE MINOR (L.) (TOURNIER (P.) (BAULIEU (Et.) (M. conf. (BOURILLON (R.) (CARTIER (P.)
Biochimie médicale.....	(DREYFUS (J.-Cl.) (GONNARD (P.) (KRUH (J.) (JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	PLAS (F.) (BOIRON (M.) (DENOIX (P.)
Carcinologie.....	(MATHE (G.) (SELIGMANN (M.)

MM.

Dermato-syphiligraphie.....	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie	LEDoux-LEBARD (G.) (BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.)
Hématologie.....	(DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.) (COUJARD (R.), Pr. s. ch.
Histologie.....	(MAROIS (M.) (RACADOT (J.) (BESANÇON (F.)
Hydrologie	(CORNET (A.) (BOYER (J.), Pr. s. ch.
Hygiène.....	(BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.) (BASTIN (R.)
Maladies infectieuses.....	(DUPONT (V.) (DEROBERT (L.), Pr.s.ch.
Médecine légale	(FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du Travail.....	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie.....	PERTUISET (B.) (GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.)
Obstétrique	(MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.) (BREGEAT (P.)
Ophthalmologie	(DUBOIS (A.) (SARAUX (H.) (JUDET (R.)
Orthopédie.....	(MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie.....	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)

mm.

Parasitologie	(GOLVAN (Y.) (LAPIERRE (J.) (BARCAT (J.) (BINET (J.-P.) (CAUCHOIX (J.) (CERBONNET (G.) (CHATELIN (C.-L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GARBAY (M.) (GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale.....	(GAUDART d'ALLAINES (Cl. de) (GERMAIN (A.) (LATASTE (J.) (LEVÉQUE (B.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (M.) (NATALI (J.) (PELLERIN (D.) (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.) (BENHAMOU (J.-P.) (BERTHAUX (P.) (BOIVIN (P.) (CROSNIER (J.)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L.) (LOEPER (J.) (MAURICE (J.) (MIKOL (Cl.) (RICHT (G.) (AUSSANNAIRE (M.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.) (BRICAIRE (H.) (BRISSAUD (H.) (BROCARD (H.)
Pathologie médicale.....	(BUGE (A.) (CATINAT (J.) (CHRETIEN (J.)

MM.

Pathologie médicale.....	(COBLENTZ (B.) (CONTAMIN (F.) (COURY (C.) (ETIENNE (J.-P.) (FREZAL (J.) (FRITEL (D.) (HENNEQUET (A.) (HIMBERT (J.) (HOUSSET (E.) (LAROCHE (Cl.) (LESOBRE (R.) (MACREZ (C.) (MOREAU (L.) (NICK (J.) (ROYER (P.) (TOURNEUR (R.) (WOLFROMM (R.) (JOSEPH (R.) (LAFOURCADE (J.) (LEPERCQ (G.) (MANDE (R.)
Pédiatrie-Puériculture.....	(MOZZICONACCI (P.) (POLONOVSKI (C.) (ROSSIER (A.) (VIALATTE (J.) (BOISSIER (J.) (LECHAT (P.)
Pharmacologie	(BARRES (G°) (DEJOURS (P.) (DURAND (J.)
Physiologie	(GIRARD, M. conf. (HUGELIN (A.) (SCHERRER (J.) (CHANTEUR (J.) (GOUGEROT (L.), M. conf., (Pr. s. ch.
Physique médicale	(GREMY (F.), M. conf. (MILHAUD (G.) (PELLERIN (P.) (ROUCAYROL (J.-Cl.) (TUBIANA (M.), M. conf. (KREIS (B.) (MEYER (A.) (RENAULT (P.)
Pneumo-phtisiologie.....	

MM.

Psychiatrie.....	PICHOT (P.)
	(DENIKER (P.)
Psychiatrie infantile.....	(DUCHE (D.)
	(FLAVIGNY (H.)
	(LAPRESLE (J.)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F.)
	(CERNEA (P.)
Stomatologie.....	(CHAPUT (Mme A.),
	(M. conf. agr.
	(GRELLET (M.)
	(CHASSAGNE (P.)
Thérapeutique.....	(LAMOTTE (M.)
	(MARCHE (J.)
	(AUVERT (J.)
Urologie.....	(MOULONGUET (A.)
	(QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Anatomie.....	DEBEYRE (J.)
	(ABOLKER (P.)
Clinique chirurgicale.....	(AMELINE (A.), Pr.s.ch.
	(VERNE (J.-M.)
	(PERRAULT (M.)
Clinique médicale.....	(RAMBERT (P.)
	(THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale.....	(GRASSET (J.)
	(MAYER (M.)
	(DESVIGNES (P.)
Clinique ophtalmologique.....	(OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture.....	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique.....	BARUK (H.)
Clinique urologique.....	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE
ET UNIVERSITAIRE

MM. BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J.)
Secrétaire principal..... Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la
Médecine..... M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur..... Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires..... (Mmes CONTET (J.),
(FORGET (F.),
(Mlles LAURENT (H.),
(LE NOIR (G.),
(QUIÈVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798,
L'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improba-
tion.

A MES PARENTS

En témoignage de ma grande
affection et de ma reconnaissance.

A MA FIANCÉE

En gage d'amour.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Professeur de Pédiatrie sociale
à la Faculté de Médecine de Paris,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

En témoignage de notre
reconnaissance respectueuse.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean L'HIRONDEL

Qui nous a orienté vers
l'étude de la pédiatrie,
qui nous a appris, par son
enseignement quotidien,
l'amour et la pratique de
notre art et qui a bien
voulu nous inspirer le
sujet de ce travail.

Puisse-t-il trouver ici le
témoignage de notre profonde
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jacques GUIHARD

Qui a bien voulu nous aider
de ses conseils et de son
expérience et dont la bien-
veillance à notre égard ne
s'est jamais démentie.

En témoignage de notre
reconnaissance et de notre
profonde gratitude.

A NOS MAÎTRES D'INTERNAT DANS LES HÔPITAUX

A TOUS NOS PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE MEDECINE DE CAEN

A TOUS NOS AMIS DE L'INTERNAT
DE L'HÔPITAL DE CAEN

I N T R O D U C T I O N

L'apparition simultanée d'une néphropathie glomérulaire et d'une anémie hémolytique, chez le nourrisson et l'enfant, réalise un tableau bien particulier.

Cet ensemble de faits a été évoqué par les cliniciens sous le nom de "néphro-anémie" (BERTAUD), de "glomérulo-néphrite avec anémie" (BERNHEIM ROBERTSON), de syndrome "néphro-hémolytique" (Mme BUHLER). Mais il manquait un lien anatomo-pathologique pour caractériser cette association de symptômes si bien individualisés sur le plan clinique.

MATHIEU H., en 1958, dans sa thèse, a groupé huit observations de syndromes néphro-hémolytiques et a mis en évidence la lésion anatomo-pathologique caractéristique de la maladie : la microangiopathie thrombotique du rein, où l'atteinte thrombotique de la jonction artériolo-capillaire est uniquement localisée au rein.

Mais il existe un syndrome beaucoup plus anciennement connu : la maladie de Moschowitz (1925) ou purpura thrombocytopénique thrombotique (SYMMERS), où cette atteinte de la jonction artériolo-capillaire se retrouve de façon diffuse dans tous les organes.

En 1955, GASSER-STECK et GAUTIER décrivent un syndrome caractérisé par une anémie hémolytique, une thrombopénie et une anurie. La lésion majeure est une nécrose bilatérale du cortex rénal. Mais, dans l'observation 3, cette nécrose bilatérale du cortex rénal est associée à des lésions disséminées dans les autres organes, des thromboses artério-capillaires.

En 1960, MATHIEU et ROYER ont insisté sur trois aspects principaux, selon que les lésions de microangiopathie thrombotique sont disséminées dans les organes (MOSCHCOWITZ) ou localisées uniquement aux reins (MATHIEU), ou associées à une nécrose bilatérale du cortex rénal.

Expérimentalement, THOMAS apporte la preuve qu'une occlusion des artérioles glomérulaires, quelle que soit sa nature ou son origine, peut entraîner une nécrose du cortex rénal.

C'est pourquoi ROYER et MATHIEU proposent un cadre nosologique commun à ces trois syndromes, parce qu'il existe tous les intermédiaires entre les lésions de microangiopathie thrombotique et les lésions de nécrose corticale des reins.

Les auteurs qui ont décrit des formes curables de microangiopathie thrombotique ont publié des observations qui, sur le plan clinique, sont strictement identiques aux formes mortelles, mais dont l'évolution se faisait vers la guérison (ALLISON - MOZZICONACCI - MATHIEU).

Peut-on intégrer ces formes curables dans le cadre de la microangiopathie thrombotique ? Il faut, pour cela, apporter des preuves : la déformation si particulière mais non spécifique des hématies, et surtout l'étude anatomique par biopsie peuvent nous faire affirmer l'existence de ces formes.

Quels sont les critères cliniques qui peuvent nous permettre de porter un pronostic d'évolution favorable ?

Quel est le devenir de ces malades dits guéris ?

L'observation que nous allons rapporter réalise, cliniquement et anatomo-pathologiquement, une forme typique de microangiopathie thrombotique où l'atteinte rénale a été le caractère dominant et dont l'évolution a été favorable.

Cette observation, nous l'avons recueillie
dans le service de notre maître, le Professeur
Jean L'HIRONDEL (CAEN).

P L A N

- 1°- Observation.
 - 2°- Historique.
 - 3°- La maladie de Moschcowitz.
 - 4°- La microangiopathie thrombotique du rein (MATHIEU).
 - 5°- Rapports nosologiques avec le syndrome de GASSER.
 - 6°- Les formes d'évolution favorable.
 - 7°- Pronostic lointain de ces formes favorables.
 - 8°- Diagnostic précoce.
 - 9°- Revue des thérapeutiques.
 - 10°- Conclusions.
-

O B S E R V A T I O N

L'enfant Laure V..., née le 19 Novembre 1959, à terme et pesant 4, 770 kg., entre le 26 Mai 1960 dans le Service de Pédiatrie du Professeur L'HIRONDEL. Elle est alors âgée de six mois et pèse 8 kg..

Les antécédents personnels ne comportent pas de manifestations pathologiques. La mère souffre d'une néphrite chronique.

Le 26 Mai 1960, l'enfant est hospitalisée pour une pâleur intense associée à des troubles digestifs.

Le début de la maladie remonte au 24 Mai. Il a été marqué par des vomissements et de la diarrhée. Les vomissements sont abondants et répétés. Le médecin traitant institue un régime et une thérapeutique anti-infectieuse et sédative.

Le 25 Mai, la température est à 38°5 ; les troubles digestifs semblent s'amender sous l'influence du traitement.

Le 26 Mai, brutalement, apparaît une pâleur impressionnante qui motive l'hospitalisation.

A 20 heures, l'enfant est à l'hôpital ; elle est très pâle et semble souffrir. La température est à 38°5. Il n'y a pas de signes de déshydratation. L'examen général ne montre aucune lésion évidente. L'examen cardio-vasculaire est normal. Il existe une tachycardie relative, mais on ne trouve aucun souffle cardiaque. La palpation de l'abdomen

est particulièrement douloureuse et arrache des cris plaintifs. Les selles sont liquides, fréquentes, de couleur jaune-ocre.

Au terme de cet examen, il n'est trouvé aucune étiologie à cette pâleur.

Le 27 Mai, des ecchymoses et des hématomes font leur apparition :

- un hématome dans la région péri- et sous-ombilicale formant une tumeur un peu molle, profonde, donnant à ce niveau une teinte bleutée aux téguments. La forme de cet hématome évoque un lacis veineux, mais la vitropression montre une persistance de la coloration.

- Autour de cet hématome, on remarque cinq pétéchies très nettes.

- Au niveau du crâne, dans la région pariétale gauche et près du vertex, à droite, on remarque deux bosses fluctuantes simulant un céphalome, car elles ne débordent pas les sutures.

Ces manifestations hémorragiques cutanées seront les seules et persisteront trois semaines.

L'examen cardio-vasculaire montre une tachycardie à 120. Les bruits du coeur sont bien frappés. Le foie et la rate sont normaux.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

1°- La numération globulaire et la formule leucocytaire :

- Hématies : 3.200.000
- Globules blancs : 10.400
- Plaquettes : 71.000
- Taux de l'hémoglobine : 44 %
- Valeur globulaire : 0,67
- Polynucléaires neutrophiles : 53 %
- " éosinophiles : 1 %

- Polynucléaires basophiles : 0 %
- Lymphocytes : 30 %
- Grands lymphocytes : 14 %
- Monocytes : 1 %
- Myélocytes : 1 %
- Hématies nucléées : 2 % de G.B.
- Poïkilocytose et anisocytose importantes.

2°- Le myélogramme :

- Myéloblastes : 1 %
- Promyélocytes : 3 %
- Myéloblastes neutro : 20 %
 - " éosino : 2 %
 - " baso : 0 %
- Métamyélocytes : 17 %
- Polynucléaires neutro : 16 %
 - " éosino : 2 %
 - " baso : 0 %
- Lymphocytes : 10 %
- Grands lymphocytes : 3 %
- Monocytes : 1 %
- Erythroblastes basophiles : 13 %
 - " polychromatophiles : 10 %
 - " acidophiles : 11 %
- Plasmocytes : 1 %

3°- Etude de l'hémostase :

- Temps de saignement supérieur à 17'
- Temps de coagulation normal
- Signe du lacet + + +

Le diagnostic alors porté est celui de purpura thrombopénique aigu.

Le 28 Mai, une hématurie importante fait son apparition. L'examen des urines montre de nombreuses hématies, d'assez nombreux cylindres granuleux, des cellules épithéliales et des polynucléaires en très grand nombre.

- Le 29 Mai, une transfusion transtibiale de

100 cm³ est pratiquée, qui n'améliore en rien l'état de l'enfant qui reste pâle et légèrement polypnéique.

- Le 30 Mai, aggravation progressive de l'état général et déshydratation importante.

- Le 31 Mai, l'enfant vomit, mais garde une grande majorité de ses biberons. L'état général s'aggrave, l'enfant a perdu 200 gr.. Il est prescrit du Cortancyl à la dose de 25 mgr. par jour.

- Le 3 Juin, la numération formule sanguine met en évidence l'aggravation de l'anémie :

- Globules rouges : 2.000.000
- Globules blancs : 8.100
- Taux d'hémoglobine : 40 %
- Réticulocytes : 35 %
- Valeur globulaire : 1
- Plaquettes : 125.000
- Polynucléaires neutrophiles : 63 %
- " éosinophiles : 0 %
- " basophiles : 0 %
- Lymphocytes : 24 %
- Grands lymphocytes : 11 %
- Monocytes : 1 %
- Myélocytes : 1 %
- Hématies nucléées : 5 % de G.B.
- Anisocytose très importante
- Poïkilocytose marquée.

La bilirubinémie totale est de 12,4 mg.o/oo, soit 11 mg. de bilirubine indirecte et 1,4 mg. de bilirubine directe.

Le fer sérique est de 195 γ %.

L'urobilinurie est faible.

Les réactions de Coombs directes et indirectes sont négatives.

Dès lors, le diagnostic de maladie de Moschcowitz est évoqué devant :

- l'association simultanée de :

- (- l'anémie hémolytique,
- (- la thrombopénie et le purpura,
- (- la non amélioration de l'anémie par
(les transfusions ;

- l'atteinte rénale.

E V O L U T I O N

L'évolution sera émaillée des accidents les plus graves.

La fièvre, qui a accompagné les premiers symptômes de la maladie, n'a duré que trois jours. Cette fièvre était peu élevée : 38°5. Puis, l'enfant est restée apyrétique tout au cours de l'évolution, hormis 48 heures après la première transfusion où la température a atteint 38°6' le 6 Juin. Les autres transfusions ne seront pas suivies d'une telle ascension thermique.

L'anémie : La numération globulaire initiale montre une anémie à 3.200.000 globules rouges, le 28 Mai. Cette anémie s'est aggravée à 2.000.000 de globules rouges le 3 Juin. C'est à cette période qu'elle est la plus importante. Les transfusions sanguines n'amélioreront pas cette anémie et la numération globulaire restera en plateau aux alentours de 2.400.000 et 2.800.000 globules rouges jusqu'en Août. Puis, une amélioration se fera sentir et, en Novembre, les globules rouges seront à 4.400.000.

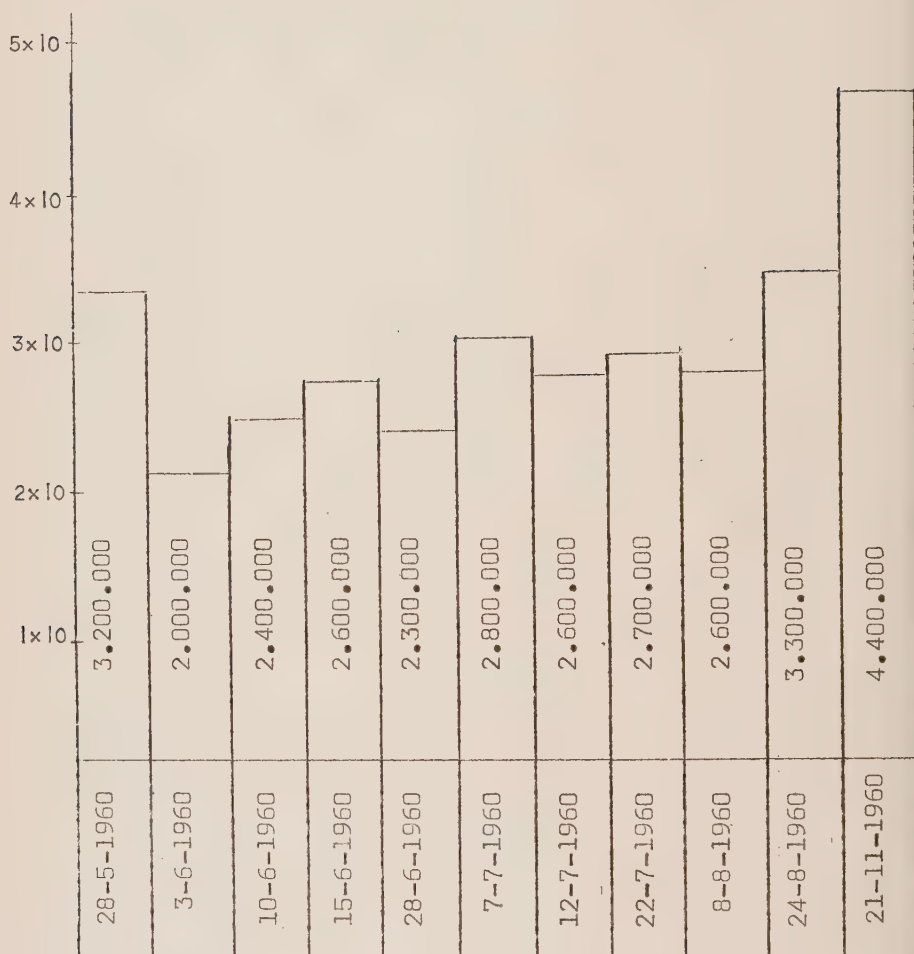
Cette anémie s'est accompagnée d'une réticulocytose sanguine très importante qui a atteint 35 % le 3 Juin, pour n'être plus que de 1 % le 12 Juillet. Les hématies nucléées étaient aussi en assez forte proportion, le maximum se situant le 10 Juin, où il a atteint 6 % de globules blancs.

La poïkilocytose et l'anisocytose

NUMERATIONS ET FORMULES SANGUINES

	28-5-1960	3-6-1960	10-6-1960	15-6-1960	28-6-1960	7-7-1960
Globules rouges	3.200.000	2.000.000	2.400.000	2.600.000	2.300.000	2.800.000
Globules blancs	10.400	8.100	13.400	7.300	18.800	11.200
Taux d'hémoglobine	44 %	40 %	64 %	54 %	50 %	60 %
Valeur globulaire	0,67	1	1,31	1,03	1,08	1,07
Plaquettes	71.000	125.000		70.000	100.000	
<u>Formule blanche :</u>						
Myélocytes	1	1	1		67	63
Poly. neutrophiles	53	63	63	55		1,5
Poly. éosinophiles	1	0	4	1	0	0,5
Poly. basophiles	0	0	0	0	0	19
Lymphocytes	30	24	20	24	22	14
Grands lymphocytes	14	11	14	19	11	2
Monocytes	1	1	1	1	0	
Formes anormales						
<u>Formule rouge :</u>						
Hématies nucléées	2 %	5 %	6 %	2 %	2 %	Assez import.
Anisocytose	Importante	Import.	Import.	Import.	Assez import.	Assez marqu.
Poikilocytose	Marquée	Marquée	Marquée	Marquée	Marquée	
Réticulocytose		35 %				

	12-7-1960	22-7-1960	8-8-1960	24-8-1960	21-11-1960
Globules rouges	2.600.000	2.700.000	2.600.000	3.300.000	4.400.000
Globules blancs	5.100	10.600	10.400	7.000	9.100
Taux d'hémoglobine	54 %	56 %	54 %	67 %	84 %
Valeur globulaire	1,03	1,04	1,02	1,01	0,96
Plaquettes	134.000		159.000	163.000	220.000
<u>Formule blanche :</u>					
Myélocytes					
Poly. neutrophiles	49	60	53	49	52
Poly. éosinophiles	1	1	7	3	1
Poly. basophiles	0	1	0	1	0
Lymphocytes	27	21	22	25	25
Grands lymphocytes	22	15	17	20	21
Monocytes	1	2	1	2	1
Formes anormales					
<u>Formule rouge :</u>					
Hématies nucléées					2 %
Anisocytose	Assez import.	Assez import.	Assez import.	Nulle	Nulle
Poikilocytose	ass.marquée	Peu marquée	Peu marquée	Nulle	Nulle
Réticulocytose	1 %				

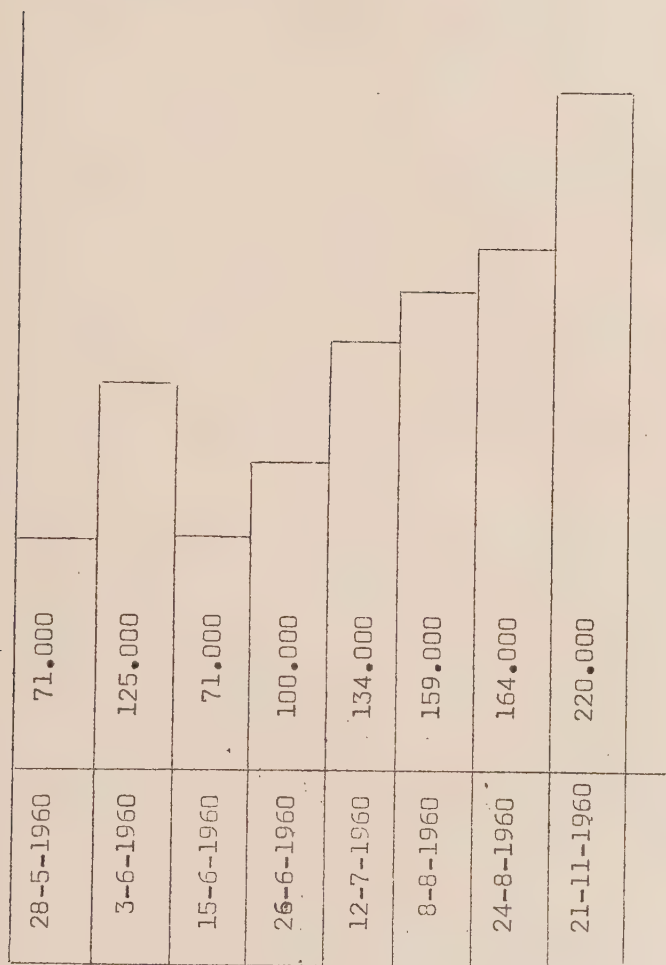


sont restées très marquées jusqu'au 24 Août, pour disparaître ensuite.

La formule leucocytaire montre la présence de myélocytes dans le sang circulant : 1 % jusqu'au 10 Juin.

La thrombopénie a été d'emblée maximum le 28 Mai ; 71.000 plaquettes. Celle-ci est restée importante, aux alentours de 130.000 plaquettes, jusqu'au 12 Juillet ; puis une amélioration sensible s'est

amorcée et, en Novembre, la numération montrait 220.000 plaquettes.



Pour étudier cette anémie hémolytique, nous avons recherché quelle était la résistance globulaire. Les résultats sont normaux.

	Sang Total	Sang déplasmatisé	Normales
Début d'hémolyse	4,2	4,4	4,4 et 4,6
Hémolyse totale	3,4	3,2	3,2 et 3,4

Des recherches plus particulières ont été entreprises. Les réactions de Coombs directes et indirectes ont été effectuées à plusieurs reprises et sont toujours restées négatives, de même la recherche des agglutinines froides et du pouvoir capillarotoxique du sérum.

Les recherches de cellules de Hargraves et de rosettes caractéristiques sont demeurées infructueuses.

L'ATTEINTE RENALE :

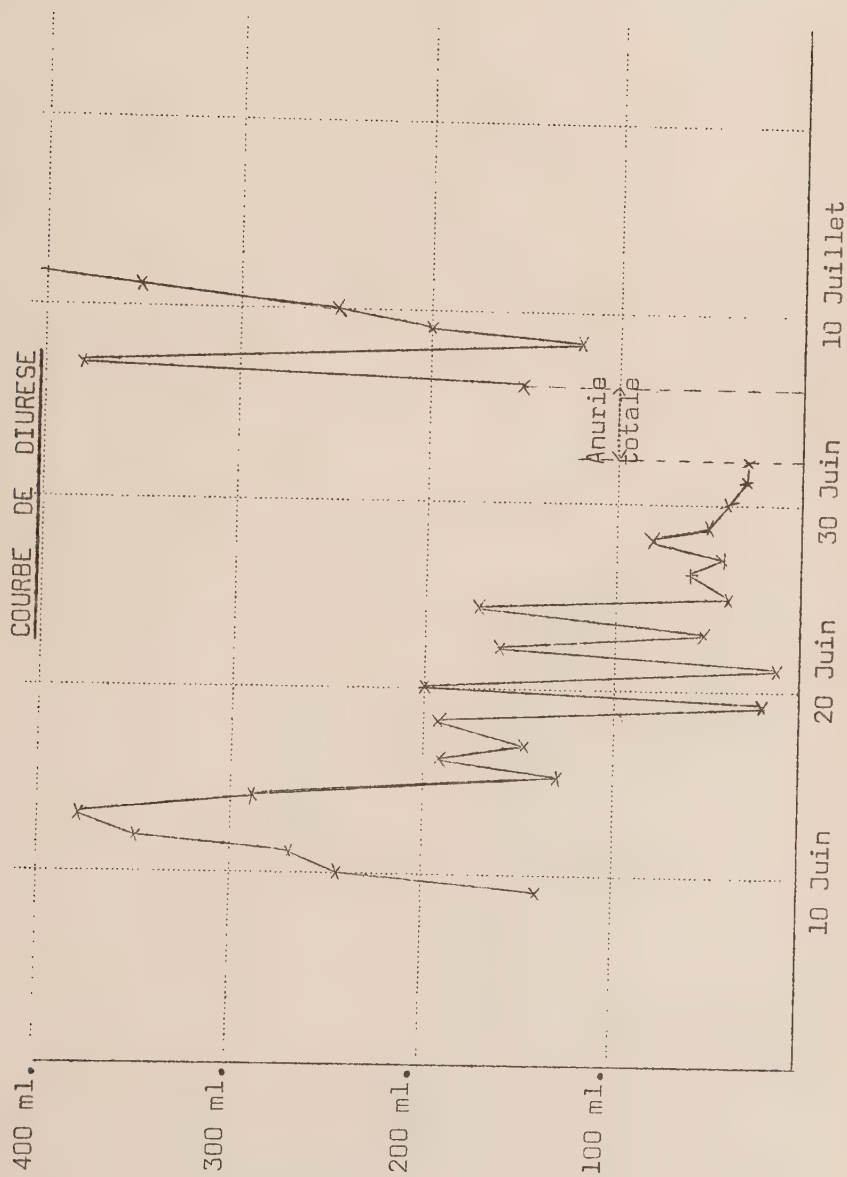
Ce sont les accidents rénaux qui, par leur gravité, ont dominé de loin l'évolution de la maladie.

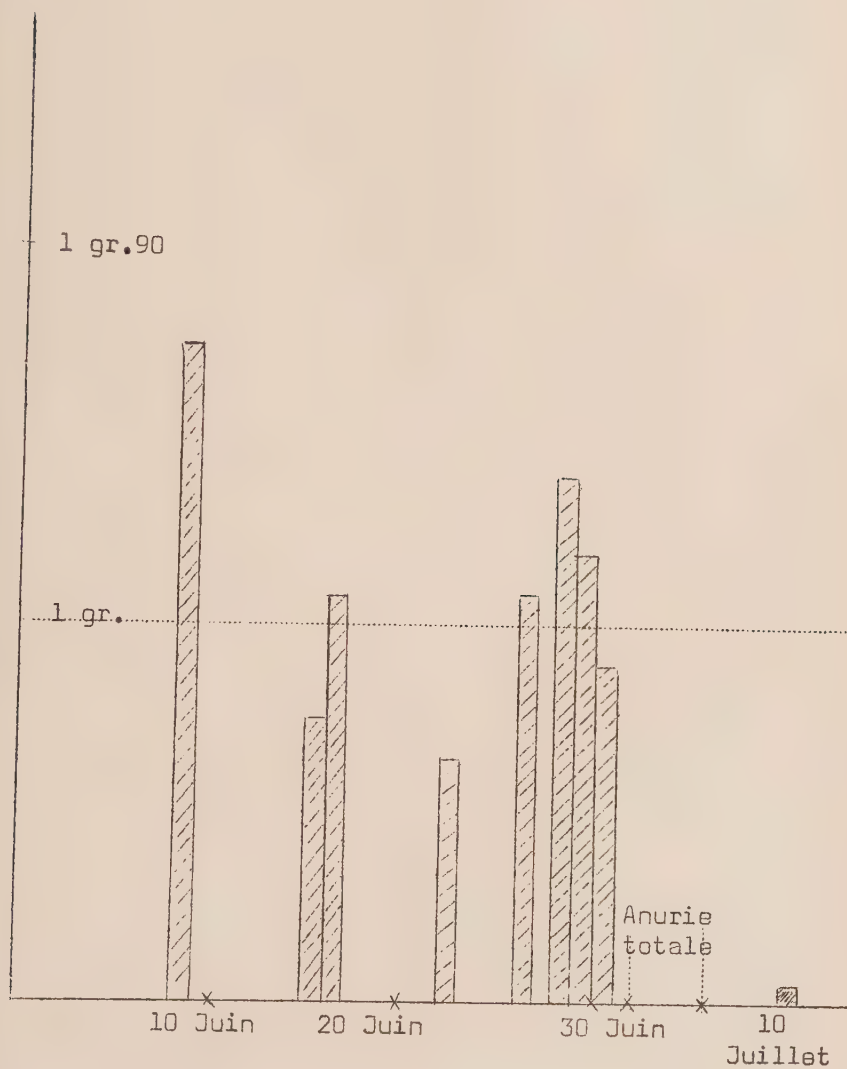
Le 28 Mai, soit deux jours après l'apparition de la pâleur, les urines sont hémorragiques. Leur examen montre de nombreuses hématies, d'assez nombreux cylindres granuleux, des cellules épithéliales et des polynucléaires en très grand nombre. Cette hématurie ne sera accompagnée, dans les premiers jours, d'aucune baisse de la diurèse ; mais, le 7 Juin, une oligurie s'installe. Cette oligurie n'est pas mesurée. Le 8 Juin, l'oligurie est plus importante. Le bilan humoral fait à ce jour montre de graves perturbations :

Urée	2,04 g/l.	
Glucose .	1,16 g/l.	
Protides .	51 g/l.	
Sodium ..	3,70 g/l.	soit 160 mEq/l.
Potassium	160 mg/l.	soit 4,1 mEq/l.
Ionogramme	336 mosM/l.	

L'enfant est alors perfusé et reçoit, en 24 heures, 750 cm³ de liquides par voie intra-veineuse.

Le 9 Juin, la diurèse atteint 140 cm³. L'albuminurie est de 1,76 gr. par 24 heures. La concentration de l'urée dans l'urine est de 18,91 gr. par litre, soit une élimination de 2,6 gr. par 24





heures. L'ionogramme fait à ce jour montre :

Urée	1,62 g/l.	
Protides	51 g/l.	
Sodium	3,30 g/l.	soit 143 mEq/l.
Potassium	170 mgr./l.	soit 4,3 mEq/l.
Ionogramme	302 mosM/l.	

L'enfant reçoit en perfusions veineuses 500 cm³ de liquide, dont 250 cm³ de sérum glucosé hypertonique et 250 cm³ de glucosé isotonique.

Le 10 Juin, la diurèse atteint 225 cm³ ;
l'ionogramme fait ce jour montre :

Urée	1,25 g/l.	
Protides	50 g/l.	
Sodium	3,20 g/l.	soit 139,1 mEq/l.
Potassium	195 mg./l.	soit 3,4 mEq/l.

Le 11 Juin, apparaissent des oedèmes très importants. Ces oedèmes sont localisés aux membres inférieurs et à la face. En même temps, on constate que la langue est sèche. L'électrocardiogramme ne montre aucun signe de dyskaliémie. L'axe électrique est très dévié à droite, la tachycardie sinusale. Le dosage de la kaliémie, fait en même temps que l'électrocardiogramme, montre une kaliémie à 220 mg/l., soit 5,5 mEq/l.

On réduit le volume de liquides.

L'après-midi, l'enfant est prise de vomissements noirâtres, refuse toute alimentation. La diurèse est de 270 cm³. Les urines ont un aspect beaucoup plus clair que les précédentes.

La diurèse augmente jusqu'au 13 Juin, où elle atteint 380 cm³. A partir du 13 Juin, on assiste à une période où la diurèse est faible, où elle subit des variations journalières importantes (Cf. la Courbe de diurèse). Cette oligurie confinera à l'anurie totale le 1er Juillet 1960. Durant cette période, l'albuminurie journalière oscille entre 0,65 gr. et 1,20 gr. par jour. La tension artérielle se maintient élevée, autour de 17-10.

Les oedèmes sont très importants.

L'électrophorèse des protéines sériques montre une hypergammaglobulinémie :

Protéines totales	47 g. o/oo
Albumine	32 %
Globuline alpha 1	7 %
" alpha 2	15 %
" bêta	16 %
" gamma	30 %
Rapport A/G =	0,47

Le 1er Juillet, les oedèmes sont très importants, le visage est pâle et bouffi, les vomissements sont de plus en plus fréquents, mais l'appétit semble conservé : l'enfant se jette sur ses biberons.

La palpation de l'abdomen est particulièrement douloureuse. A 12 heures, la tension artérielle est à 19-10.

A 14 heures 30, apparition de mouvements convulsifs des extrémités et d'un nystagmus horizontal spontané. La tension artérielle est à 17-8, le pouls à 160.

A 15 h.45, hémiplégie droite proportionnelle avec strabisme intense gauche et paralysie faciale droite.

Il apparaît brutalement une éruption chaude, rouge, au membre supérieur droit et sur l'hémiface droite. Cette éruption a été très fugace. On ne trouve aucun signe d'oedème pulmonaire.

A 16 heures, l'enfant sombre dans le coma.

La diurèse sera de 30 cm³. Les urines ont été émises avant six heures du matin. Après : anurie totale.

Le 2 Juillet, l'enfant est dans le coma, l'hémiplégie droite demeure. La tachycardie est importante : le pouls est à 168/mn. Une hépatomégalie est constatée ; le foie déborde de 5 cm. le rebord

inférieur du gril costal.

La tension artérielle, qui était à 19-10, baissera progressivement dans la journée à 13-6 sous l'influence du traitement : Dépressol, Résérpine. L'anurie est totale.

Le 3 Juillet, apparition de convulsions localisées à la région péribuccale, mais l'enfant semble sortir peu à peu du coma. Elle boit quelques millimètres d'eau sans les vomir. La tension artérielle se maintient aux alentours de 15-8. Quelques gouttes d'urine sont émises.

Le 5 Juillet, l'enfant mâchonne très souvent et le membre supérieur droit est animé d'un petit tremblement aigu continu, surtout localisé à la main. L'hémiplégie droite demeure. Les oedèmes sont considérables. Les bruits du cœur sont réguliers, 144 pulsations par minute. Le foie déborde de 1,5 cm. le rebord inférieur du gril costal. La bouche et la langue sont humides. La diurèse semble reprendre, mais elle n'est pas mesurée.

Le 6 Juillet, on note une légère amélioration de l'état général. L'enfant ouvre les yeux et semble suivre du regard les objets environnants. La respiration est normale. On recueille 150 cm³ d'urine entre 18 heures et 24 heures. La concentration de l'urée dans l'urine est de 4,28 g/l. L'albuminurie est de 0,6 gr. dans les 150 cm³ d'urine. La tension artérielle se maintient aux environs de 14-6, malgré un à-coup hypertensif à 17-9 à 11 heures.

Le 7 Juillet, la tension artérielle reste stable à 12-6. On assiste à une crise polyurique relative : l'enfant urine en 24 heures 380 cm³. Les oedèmes disparaissent rapidement, la bouche demeure humide. Le pouls est bien frappé, à 108 par minute. Les examens sanguins montrent un équilibre ionique satisfaisant, hormis une hypoprotidémie à 32 gr./l.

Protides .. 32 gr./l.
Sodium 3,20 gr./l., soit 139,1 mEq/l.
Potassium.. 185 mg/l., soit 4,7 mEq/l.
Urée 0,38 gr/l.
Ionogramme. 295 mosM/l.

Dans les urines, on note une pyurie importante. L'examen bactériologique met en évidence la présence de staphylocoques. Cette pyurie est probablement due à la sonde vésicale à demeure.

Le 8 Juillet, l'amélioration de l'état général est évidente. Les oedèmes diminuent. La tension artérielle se maintient aux environs de 12-6.

L'enfant sort progressivement de son coma, garde les yeux grands ouverts. On constate toujours la paralysie du nerf moteur oculaire externe gauche. Par contre, la paralysie faciale droite a disparu, de même que l'hémiplégie. L'enfant ne suit guère du regard les objets en mouvement.

La diurèse est de 140 cm³.

Le 9 Juillet, l'amélioration continue et se poursuivra désormais jusqu'à la guérison. La diurèse est alors satisfaisante, la tension artérielle aux alentours de 9-5.

Cette période de guérison durera jusqu'en Septembre 1960. Pendant ce temps, une urographie intra-veineuse sera faite et montrera des cavités rénales normales.

Une ponction-biopsie rénale sera pratiquée. L'examen anatomo-pathologique montrera des lésions complexes, portant en particulier sur les épithéliums des néphrons atteints de néphrite épithéliale aiguë avec nombreux cylindres de dégénérescence cellulaire diverse. Les glomérules sont également atteints et il semble bien que l'un d'eux présente de petites thromboses des anses capillaires parfaitement homologables aux lésions rencontrées dans les cas de microangiopathie thrombotique.

Un autre glomérule présente un début d'organisation avec constitution de synéchies.

Les lésions sont en faveur de la maladie de Moschcowitz. Malheureusement, le prélèvement est de très petite taille et doit inciter à une certaine prudence diagnostique.

L'enfant sort du service le 10 Septembre 1960. Elle est alors âgée de 10 mois. Son état général est satisfaisant. Elle pèse 8 kg.800 ; sa taille est de 0m.70. L'enfant est gaie, sourit spontanément, joue avec ses poupées. Elle ne se tient pas assise. Ses jambes ne supportent qu'une très faible partie de son poids. Elle mange bien à la cuiller et mâche ses aliments.

A l'examen, on ne trouve pas de déficit moteur. Seule, persiste une paralysie du muscle oculaire externe gauche et une hypotonie généralisée. La fontanelle se referme normalement. L'enfant a cinq dents.

L'examen général est entièrement normal ; la tension artérielle est à 9-5.

Les examens alors pratiqués montrent des protides totaux à 76 gr./l. L'électrophorèse de ces protides est la suivante :

Albumine	44 %
Globuline alpha 1	5 %
" alpha 2	13 %
" bêta	15 %
" gamma	25 %
Rapport A/G = 0,78	

L'ionogramme est parfaitement normal :

Urée	0,41 gr./l.
Sodium	3,10 gr./l. ou 134 mEq/l.
Potassium ..	220 mgr./l. ou 5,5 mEq/l.
Ionogramme .	287 mosM/l.

La numération et formule sanguine montre une réparation de l'anémie et de la thrombopénie :

Globules rouges : 4.200.000
Globules blancs : 7.800
Polynucléaires neutrophiles : 55 %
" éosinophiles : 0 %
" basophiles : 0 %
Lymphocytes : 25 %
Grands lymphocytes : 19 %
Monocytes : 1 %
Anisocytose et poïkilocytose nulles
Hématies nucléées : 1/200 G.B.
Plaquettes : 180.000

L'examen des urines est normal ; l'albuminurie est nulle. Il n'existe plus de pyurie.

EVOLUTION ULTERIEURE

Le 12 Novembre 1960, l'enfant est ramenée à l'hôpital pour hypertension artérielle à 17-10.

Elle pèse 10 kg., mesure 0,73 mètre. Elle est triste, sourit peu, ne s'amuse pas avec ses jouets, ne s'assoit pas d'elle-même dans son lit.

Elle garde son strabisme interne gauche.

Les examens alors pratiqués donnent les résultats suivants :

Urée : 0,35 gr./l.

Chlore plasmatique : 5,85 gr. en ClNa/l.

3,55 gr. en Cl/l.

Protides : 70 gr./l.

Sodium : 3,10 gr./l, soit 134,7 mEq/l.

Potassium : 210 mgr/l., soit 5,3 mEq/l.

Pression osmotique : 287 mosM/l.

CO2 total : 56 volumes

Réserve alcaline : 53,5 volumes.

Numération et formule sanguine :

G.R. : 4.400.000

G.B. : 9.100

Plaquettes : 220.000

Taux de l'hémoglobine : 84 %

Valeur globulaire : 0,96

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro. 52 %

" éosino. 1 %

" baso. 0 %

Lymphocytes 25 %

Grands lymphocytes 21 %

Monocytes 1 %
Anisocytose et poikilocytose sont nulles.
Hématies nucléées : 1 pour 200 G.B.

Les urines sont stériles. L'albuminurie est nulle.

Pendant ce séjour à l'hôpital, la tension artérielle a atteint 21-10 le 14 Novembre 1960, pour revenir à 9-6 le 29 Novembre, et cela sans aucun traitement.

. En Novembre 1961, l'enfant se développe normalement, mais garde une hypertension instable. Pendant ces périodes où la tension artérielle s'élève aux alentours de 14, une prise de poids de 200 à 300 gr. est constante, de même qu'une albuminurie transitoire modérée.

Le 8 Avril 1962, l'enfant revient à l'hôpital pour convulsions uniquement localisées au membre supérieur droit. Ces convulsions s'étendent à tout l'hémicorps droit, puis se généralisent rapidement. La tension artérielle, pendant cette crise, est à 24.

L'examen des urines prélevées par sondage montre une albuminurie massive.

Rapidement, sous l'influence du traitement, la tension artérielle revient à 14. A cette période convulsive, fait suite un coma profond.

Le 9 Avril, l'enfant reprend conscience. Il n'existe aucun déficit post-critique. Mais, la tension artérielle reste élevée à 13-8. Cette hypertension est rebelle à la thérapeutique Réserpine - Apressoline.

Les examens alors pratiqués ne sont pas en faveur d'une rechute de la maladie, mais d'un accident neurologique secondaire à la poussée hypertensive :

La numération et formule sanguine :

G.R. : 5.500.000
G.B. : 8.700
Plaquettes : 208.000
Hémoglobine : 16 g./100 cm³ de sang
Polynucléaires neutrophiles : 61 %
" éosinophiles : 4,5 %
" basophiles : 0,5 %
Lymphocytes : 21 %
Grands lymphocytes : 1 %
Anisocytose et poïkilocytose

Urée sanguine : 0,29 g/l.
Le temps de saignement est normal : 3,5.
Le temps de coagulation est de 6'.
Le signe du lacet est négatif.

L'albuminurie, qui était massive les premiers jours, a disparu le 20 Avril.

Le dosage des catécholamines urinaires pendant la période initiale hypertensive a montré un taux d'élimination de 30 µg/24 h. (N : 10 à 30 µg / 24 h.).

Une ponction-biopsie rénale est alors pratiquée : le petit fragment de rein examiné a permis d'étudier six glomérules. Trois d'entre eux peuvent être considérés comme normaux. Les trois autres fortement réduits de volume sont complètement hyalinisés. La fibrose interstitielle est minime. Il existe quelques cylindres hyalins dans les lumières tubulaires, mais la plupart des tubes présentent peu de modifications. Les quelques artérioles visibles sur les préparations ont un aspect en bulbe d'oignon.

CONCLUSION : Il est difficile, devant des aspects cicatriciels aussi avancés, d'imaginer le processus pathologique initial. Mais celui-ci semble avoir définitivement abîmé une proportion assez élevée de glomérules. D'autre part, il n'est pas possible de dire si l'atteinte artériolaire est la séquelle d'une maladie artériolo-capillaire contemporaine de l'affection glomérulaire ou le témoin

de l'hypertension de cette enfant.

L'enfant sort du service le 28 Avril 1962.
Elle pèse alors 13 kg.300, mesure 0 m.88. Le périmètre crânien est de 49 cm. Son développement psychomoteur est satisfaisant.

HISTORIQUE

La microangiopathie thrombotique est une entité anatomo-pathologique et clinique décrite pour la première fois par MOSCHCOWITZ qui, en 1924, rapporta l'observation d'une jeune fille de 16 ans, décédée en 14 jours dans un tableau clinique comportant une anémie aiguë fébrile, probablement hémolytique, quelques pétéchie et des troubles neurologiques de type central caractérisés par leur variabilité, leur multiplicité et leurs caractères transitoires. A l'examen microscopique, il découvrit que les artérioles terminales et les capillaires du poumon, du cerveau, du coeur, du foie, de la rate et des reins étaient oblitérés par des thrombi hyalins. C'est pourquoi il décrivit ce nouveau syndrome sous le nom de "anémie pléiochromique fébrile avec thrombose hyaline des artérioles terminales et des capillaires".

Il faut attendre douze ans pour retrouver, dans la littérature, la description de cas semblables.

En 1936, quatre cas semblables chez l'adulte, rapportés par BAEHR, KLEMPERER et SCHRIFTIN: ils pensent que les thrombi sont d'origine plaquettaire, expliquant ainsi la thrombopénie.

En 1942, ALTSCHULE publie une observation et montre que la lésion est murale et que les plaquettes s'y précipitent.

En 1946, TROBAUGH et ENGEL individualisent

tous les éléments du syndrome de Moschcowitz.

En 1947, BORNSTEIN et WHILE décrivent cette affection comme une "maladie antigène-anticorps" ou secondaire à la libération d'une toxine.

En 1948, SINGER et SHUMWAY publient simultanément une monographie et font ressortir les différents éléments cliniques de la maladie.

En 1950, GORE comptait seize cas publiés depuis 1925.

En 1952, SYMMERS en relevait trente quatre. En 1954, ADELSON parlait de quarante six cas connus. En 1956, SYMMERS présentait trois nouveaux cas, ce qui portait à 85 le nombre des observations relevées dans la littérature. Selon cet auteur, 59 cas ont été publiés aux U.S.A., 15 en Grande-Bretagne, et les autres en Allemagne, Italie, Suisse, Hongrie, Tchécoslovaquie, Finlande et Cuba.

Tous ces cas n'intéressent que l'adulte. Le syndrome neurologique y est prédominant. Le syndrome rénal est peu marqué ; l'albuminurie est discrète, l'hématurie faible, l'urée sanguine peu élevée (Wallace). ADELSON signale que le syndrome rénal n'a pas été étudié.

A partir de 1956, les publications françaises de microangiopathie thrombotique intéressent surtout les enfants. L'atteinte rénale représente l'élément majeur du tableau clinique.

J. BERNARD, R. DEBRE et leurs collaborateurs insistent sur l'association d'une anémie hémolytique, d'un purpura thrombopénique et d'une néphropathie. L'autopsie de ces enfants avait montré des lésions anatomo-pathologiques de thrombose artériolo-capillaire comme dans la maladie de Moschcowitz, mais ces lésions restaient dans certains cas presque uniquement localisées aux reins. Les manifestations neurologiques sont inconstantes et peuvent n'être que termi-

nales.

En 1958, MOZZICONACCI P., DREYFUS B. insistent sur les déformations des hématies et publient des formes curables.

ROYER et MATHIEU démontrent que ces formes purement rénales de la microangiopathie thrombotique sont une forme clinique de la maladie de Moschcowitz.

En 1960, M. KAPLAN et R. GRUMBACH publient un cas de néphro-anémie thrombopénique aiguë (forme particulière de la maladie de Moschcowitz) dont l'évolution a été favorable, ce diagnostic étant confirmé par la biopsie rénale.

Actuellement, il y a près de 150 cas de maladie de Moschcowitz publiés, mais le diagnostic n'a été porté dans plus de 50 % des cas qu'après la mort, grâce à l'examen anatomo-pathologique.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'examen anatomo-pathologique est à la base de l'identification de la maladie révélant des lésions vasculaires dont l'importance doit être opposée à la relative discrétion des altérations viscérales.

1 - LES LESIONS VASCULAIRES.

a)- Topographie.

La lésion élémentaire frappe électivement la jonction artériolo-capillaire et s'accompagne de thrombose. TAKETT, ROSELLO, ELLISON et STUART auraient également vu des altérations des veinules. Mais, souvent, l'artériole lésée est distendue, ses parois sont amincies, et il est alors très difficile de la différencier d'une veinule. Telle est l'impression de GORE.

Les lésions sont très étendues : on les trouve dans tout l'organisme, avec une fréquence particulière dans le myocarde, le système nerveux central, les surrénales, les reins, la rate, le foie, les ganglions, les poumons, la peau; les muscles paraissent moins atteints.

b)- Caractères des lésions.

1/- La nature des thromboses.

Les images microscopiques les plus caractéris-

tiques de la microangiopathie thrombotique furent discutées pour la première fois par MOSCHCOWITZ sous le nom de "thrombi hyalins", parce que colorables en rose par l'hématoxyline-éosine. Il pensait qu'ils étaient constitués par des globules rouges plus ou moins agglutinés.

En 1936, BAEHR, KLEMPERER et SCHRIFTIN réfutent cette hypothèse en raison des réactions tinctoriales spéciales et pensent que ces thrombi sont d'origine plaquettaire. GORE, CARTER, TROBAUGH et MEACHAM, quatre ans plus tard, ont essayé d'apporter des preuves certaines de la nature plaquettaire des thrombi et sont arrivés aux mêmes conclusions.

En 1955, FISHER et GREED ont fait un tableau comparatif des affinités tinctoriales des plaquettes et de la fibrine et du fibrinoïde. Ils ont montré que cette dernière substance se différencie des précédentes par le fait qu'elle résiste à la digestion de la trypsine et qu'elle est argyrophile, tandis que les plaquettes et la fibrine ne le sont pas. Les thrombi obéissant à ces deux critères sont donc constitués par une substance fibrinoïde.

En 1956, STUART refait toute une série d'expériences comparant les réactions colorées de la substance occlusive, d'un amas plaquettaire et d'un amas de fibrine naturelle : la réaction picro-Mallory colore en bleu la masse plaquettaire, tandis que la masse occlusive et la fibrine sont colorées en rouge. STUART conclut que les thrombi ne sont autre chose que de la fibrine.

CRAIG et GITLIN, en 1957, ont démontré, par la technique d'anticorps marqués à la fluorescéine, que la substance fibrinoïde est de la fibrine.

2/- Siège des lésions initiales.

En 1950, GORE a montré, par des coupes en série, que le thrombus peut se propager librement dans la lumière vasculaire à une distance parfois considérable de son point d'attache sur la paroi

des vaisseaux et, peut-être même, être recouvert par un manchon de cellules endothéliales hyperplasiées et présenter un aspect vacuolaire. C'est à cet auteur que revient le mérite d'avoir décrit des anomalies locales de l'endothélium qui seraient à l'origine de la thrombose. Il donne alors le nom de lésion préthrombotique à une accumulation segmentaire de substance acidophile sous l'endothélium. Cette substance augmentant de volume fait hernie dans les vaisseaux et rompt l'endothélium, d'où la formation d'un thrombus d'origine vasculaire et d'origine plaquettaire. L'auteur conclut à une altération de la substance fondamentale.

En 1951, MAECHAM et ses collaborateurs pensent que l'atteinte vasculaire est seule en cause et que le thrombus est uniquement formé par la substance provenant de la dégénérescence intramurale. La même année, ALLEN propose le terme de "verucal angione-crosis" et conclut qu'il s'agit là d'une maladie vasculaire primitive comparable à la péri-artérite noueuse.

En 1952, ORBISON montra, à partir de deux cas de MAECHAM, qu'il existait très fréquemment, en regard de l'oblitération, un amincissement considérable de la paroi vasculaire aboutissant à des anévrysmes fusiformes. STUART en rapproche le fait que le lieu de saignement dermique des malades ayant un purpura est la jonction artériolo-capillaire (HUMBLE, 1949).

En 1954, FISHER et GREED considèrent que la lésion initiale siège dans la zone sous-endothéliale des vaisseaux, dans laquelle se forme une substance fibrinoïde qui pourra faire hernie dans la lumière des capillaires : la fibrine et les plaquettes se déposant sur cette matière et formant ainsi les thrombi.

3/- Evolution des lésions.

SINGER signale que les thrombi récents sont granuleux, tandis que les plus anciens sont plus

compacts, plus foncés et plus ramassés, comme s'ils se résorbaient. On peut même observer une reperméabilisation des thrombus ; ils présentent alors des fentes tapissées de cellules endothéliales. Cette organisation existe à des degrés divers dans un même organe ; on pense que l'évolution se fait par poussées.

Il faut noter qu'il n'existe pratiquement jamais d'infiltration périvasculaire inflammatoire. TROBAUGH est un des rares auteurs qui aient constaté la présence de grands mononucléaires et de lymphocytes autour des vaisseaux myocardiques.

2 - LES LESIONS VISCERALES.

Si l'on excepte les hémorragies, on ne constate qu'un minimum de lésions parenchymateuses, et la plupart des auteurs n'ont décrit que de minimes foyers de nécrose, surtout dans le myocarde, les reins, les surrénales (DEBRE, ENGEL, BAEHR, SYMMERS, SOUMERAI).

Il existe cependant quelques cas de lésions parenchymateuses plus importantes. GENDEL a décrit un cas de nécrose surrénale bilatérale ; ELLISON a publié une observation avec fibrose ischémique du cortex rénal ; GASSER, un cas avec nécrose du cortex rénal (cas N° 3).

La discordance entre l'importance de l'atteinte vasculaire et le peu d'atteinte viscérale est due à une oblitération incomplète de la plupart des vaisseaux atteints et à la localisation des lésions à la jonction artériolo-capillaire respectant le réseau anastomotique.

En conclusion, la maladie est purement vasculaire, atteignant exclusivement la jonction artériolo-capillaire et les artérioles de très petit calibre. Le thrombus est formé de substance fibrinoïde argyrophile et résistant à la trypsine.

LA MALADIE DE MOSCHCOWITZ

La maladie de Moschcowitz est une maladie qui atteint surtout les adultes. Sur 140 cas de maladie décrits, il n'y a que 16 observations chez l'enfant, dont 5 chez le nourrisson de moins d'un an. La symptomatologie est identique à celle de l'adulte.

1°/- PERIODE DE DEBUT, PHASE PRODROMIQUE.

Le plus souvent, il n'existe pas de phase prodromique. Le début de la maladie est brusque et les signes de gravité s'installent en quelques heures (SOMMERAI).

La phase prodromique peut être variable dans le temps et dans les symptômes.

Cette période varie de quelques jours à quelques mois, voire deux ans dans l'observation de DREYFUS où le purpura thrombocytopénique a été précédé d'accidents neurologiques répétés et régressifs.

Il existe une atteinte de l'état général avec asthénie, perte de poids et pâleur (ADELSON, GORE, BAEHR, ELLISON).

Les céphalées et les vertiges sont également un mode de début fréquent (cas 4 de GORE, STUART ; cas 2 de BAEHR).

Assez souvent, le début est marqué par des

troubles digestifs, douleurs abdominales vives accompagnées de vomissements bilieux ou alimentaires, parfois noirâtres (BIGNANI, SINGER, DELBEKE, DACIE, ENGEL, ROYER, Melle GOUDARD). Dans le troisième cas de SYMMERS, on pensa, devant l'importance des douleurs abdominales, à la rupture de follicules ovariens et la malade fut opérée. Dans le cas de REVILL, des ulcères de jambe à répétition, rebelles à toute thérapeutique pendant six mois, ont précédé le début clinique de la maladie ; des thrombo-phlébites à répétition des membres inférieurs dans le cas 1 de GÉNDEL ; pendant trois mois, dans le cas de FISHER, un purpura a précédé l'apparition des autres signes de la maladie.

On peut voir des algies rhumatismales (ALTSCHULE, MOSCHCOWITZ, WALLACE), des éruptions allergiques (ELLISON).

Certains auteurs ont insisté sur la fréquence des affections des voies respiratoires supérieures dans les jours qui précèdent le début de la maladie (ROYER, cas 2 et 3 d'ADELSON, un cas d'ENGEL, les deux cas de SYMMERS).

Des troubles neurologiques peuvent aussi ouvrir la scène (paralysie fugace du membre supérieur gauche dans le cas MUIRHEAD, troubles de l'élocution dans le cas de GREEN, aphasie brutale dans le cas de CARTER, une crise épileptiforme chez un malade en bonne santé jusqu'alors).

Il faut noter le cas assez particulier de SYMMERS qui rapporte l'observation d'un malade qui mourut d'un purpura thrombocytopénique thrombotique dont le premier symptôme fut une augmentation de volume des ganglions superficiels.

Pendant cette période de début, la fièvre est inconstante et modérée (ROYER, MATHIEU).

En conclusion : Après une période prodromique inconstante, le début de la maladie est variable, marqué par :

- de la fièvre, inconstante et modérée ;
- des douleurs abdominales avec vomissements ;
- des céphalées et des vertiges ;
- des arthralgies et des éruptions du type allergique ;
- des troubles neurologiques, régressifs.

2°/- PERIODE D'ETAT.

Après un mode de début variable, peu significatif, la maladie se constitue en quelques heures et offre un tableau typique caractérisé par une tétrade symptomatique :

- fièvre,
- anémie hémolytique,
- manifestations hémorragiques,
- désordres neurologiques.

a)- La fièvre.

L'élévation thermique est constante (DEBRE), soit d'emblée, soit au cours de l'évolution (SYMMERS, KLEMPERER). Elle est le plus souvent modérée, entre 38° et 39°, avec des clochers thermiques à 40°-41°, correspondant le plus souvent à l'exacerbation d'une autre manifestation de la maladie, nerveuse en particulier, ou à la phase terminale. Mais il existe des observations où la température est restée strictement normale tout au cours de l'évolution (Obs. Mme DELOUX).

b)- L'anémie.

Elle est inaugurale, intense et évolue par poussées. La déglobulisation est généralement très importante : 1.120.000 G.R. dans le cas de MOSCHCOWITZ, 1.400.000 dans le cas de BAEHR, 1.650.000 dans l'observation de DELBEKE, 1.550.000 dans le cas d'ADELSON.

Mais ce chiffre n'est pas toujours aussi bas : 2.600.000 dans le cas 3 de SYMMERS, 3.720.000 dans

celui de ROSELLO.

Cette anémie s'accompagne assez souvent de souffles anémiques (cas de BIGNANI, MINER, ELLISON).

Elle est hémolytique. L'ictère a été constaté dans presque tous les cas, mais plus ou moins important ; parfois simple subictère des conjonctives (BIGNANI, cas 1 d'ADELSON, cas de STUART), parfois cutanéomuqueux (cas de GORE, ELLISON, ALTSCHULE). Mais il existe des observations où il ne fut pas constaté (cas 3 de SYMMERS, cas 5 de GORE).

Cet ictère s'est accompagné assez souvent d'urines foncées sans modification des selles, et d'une hépato-splénomégalie modérée (foie de deux travers de doigt et rate de deux travers de doigt dans le cas de BIGNANI ; rate dépassant de 2 cm. le rebord costal, foie non perçu dans le cas 2 d'ADELSON ; foie débordant de 3 cm. et rate non palpable dans l'observation de ROSELLO. Dans le cas de Mlle GOUDARD, il existait une splénomégalie modérée de deux travers de doigt et une hépatomégalie importante d'un travers de main). Il a été rarement rapporté des cas où l'hémoglobininurie était présente (cas de BIGNANI, cas de DELBEKE-COUSSIMONT). Le taux de bilirubinémie a souvent été trouvé augmenté : 17 mg./l. de bilirubine indirecte dans le cas de Mlle GOUDARD, 20 mg./l. de bilirubine indirecte dans le cas de Mme DELOUX, 23 mg./l. dans le cas de ROSELLO, 36 mg./l. dans le cas de SINGER.

L'urobilinurie a souvent été trouvée augmentée (cas de GREEN, cas 2 de SYMMERS). Quant au stercobilinogène fécal, il n'a été que rarement recherché : élimination de 620 mg. par jour dans le cas 2 d'ADELSON, de 300 mg. par jour dans le cas 1 de GENDEL, de 180 mg. par jour dans le cas de SINGER.

L'examen du sang périphérique montre, en dehors de l'anémie dont nous avons précisé le degré, son caractère normochrome et surtout l'existence de signes de régénérescence médullaire : anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie, notée dans la majorité des cas (ADELSON, DELBEKE, KOHNIMER).

ALLISON a attiré le premier l'attention sur l'aspect très particulier des hématies sur les lames de sang: de nombreux érythrocytes sont distordus, rétractés, crénelés, triangulaires; en cimier de casque ou en fer de lance, avec arêtes vives. Cet aspect disparaît après exsanguino-transfusion, pour réapparaître ensuite irrégulièrement. Les anomalies ne sont pas spécifiques, mais DREYFUS souligne cependant que ces déformations peuvent être une indication utile pour le diagnostic lorsqu'on ne retrouve pas de corps de Heintz ou que les cellules sont très nombreuses.

Le taux de réticulocytes est souvent très élevé : 75 % dans le cas de DELBEKE, 57 % dans celui de KOHN, 57,8 % dans l'observation 1 d'ADELSON, 51,4 % chez le malade de MUIRHEAD, 50 % dans le cas de BIGNANI, 34 % dans le cas de Mme DELOUX.

On peut voir également des globules rouges nucléés, des érythroblastes (5 % dans le cas de BIGNANI, 4 % dans celui de Mme DELOUX), des sphérocytes (cas 1 et 2 d'ADELSON, cas de SINGER). Cette sphérocytose serait retrouvée dans presque toutes les observations et traduirait une hémolyse partielle (DAMESHEK).

Le myélogramme confirme le plus souvent cet effort de régénérescence de la moelle, montrant presque toujours une hyperplasie érythropoïétique normoblastique (BIGNANI, SYMMERS, ADELSON, FISHER, DACIE, Melle GOUDARD).

La résistance globulaire est souvent normale (cas 2 d'ADELSON, ELLISON, cas 1 de GENDEL), mais parfois diminuée (cas 1 d'ADELSON, faiblement dans le cas de Melle GOUDARD).

Les recherches dans le sérum des malades, d'hémolysine ou des agglutinines froides ou chaudes anti-érythrocytes se sont avérées négatives. Le test de Coombs a été exceptionnellement trouvé positif (6 observations).

L'inefficacité des transfusions répétées dans

le purpura thrombocytopénique thrombotique a conduit plusieurs auteurs à étudier la survie des hématies transfusées. En particulier, ADELSON fit, chez son malade dont le groupe sanguin était de type B, une transfusion de 1.000 cc. de sang de type O et constata que 40 % des globules transfusés étaient détruits dans les 24 premières heures et 60 % dans les 48 premières heures. Melle GOUDARD rapporte l'observation d'un enfant de 25 kg., qui reçut 4,5 litres de sang en deux semaines sans que le taux des globules rouges dépassât 2.300.000.

3°/- LE SYNDROME HEMORRAGIQUE.

Il est presque constant. ADELSON le note 38 fois sur 48 cas. Ses manifestations sont des plus variées. Il évolue par poussées.

= Le purpura. Le purpura est la manifestation la plus fréquente, soit sous forme de pétéchies plus ou moins disséminées sur le corps et même les muqueuses (cas 3 de SYMMERS : pétéchies sur le voile du palais ; dans l'observation de MILLER, sur la muqueuse buccale ; le pharynx dans celle d'ENGEL), soit sous forme d'ecchymoses dont l'importance varie d'un cas à l'autre (localisées aux membres inférieurs chez le malade de DELBEKE et celui de Mme DELOUX ; étendues à tout le corps dans le cas de GREEN). Ces deux formes sont très souvent associées avec parfois des aspects un peu particuliers (éruption hémorragique dans le cas de ROSELLO, ecchymoses associées à des lésions urticariennes dans le cas 1 de GENDEL).

Ces manifestations cutanées sont accompagnées, dans la majorité des cas, d'hémorragies :

- Hémorragies muqueuses : gingivorragies dans le cas de BIGNANI, REVILL, RITAMA ; épistaxis dans le cas 3 de SYMMERS, chez les malades de DELBEKE, EHRICH, Mme DELOUX ; ménométrorragies chez la malade de STUART, dans les cas rapportés par ELLISON, MUIR-HEAD, ENGEL.

- Hémorragies des séreuses : elles sont découvertes seulement à l'autopsie. Mais des hémorragies méningées se traduisent parfois par un syndrome méningé typique qui, associé au purpura et à un état de shock, en impose d'abord pour un syndrome de Waterhouse-Friederichsen (Cas 3 de SYMMERS). La ponction lombaire peut retirer alors un liquide sanglant.

- Hémorragies viscérales enfin, parmi lesquelles l'hématurie semble être la plus fréquente (cas 1 de SYMMERS ; cas 1, 2 et 4 de GORE ; cas 1 de GENDEL ; cas de Mme DELOUX).

- On peut voir aussi des hémorragies digestives : muclosa dans les cas 1 et 3 de GORE, dans celui de GREEN, dans le cas 3 de BAEHR, dans le cas de Mme DELOUX ; hématémèse dans le cas de DELBEKE, EHRICH, ALTSCHULE. Dans le cas de Melle GOUDARD, la mort survint au cours d'une hémoptysie.

Ces manifestations hémorragiques s'accompagnent presque toujours d'une fragilité du système capillaire, mise en évidence par le signe du lacet. Cette épreuve est, en effet, positive dans la plupart des cas (cas d'ADELSON, DELBEKE, GREEN, EHRICH, BAEHR). Elle a cependant été négative dans quelques observations (BIGNANI, cas 1 de SYMMERS et de TACKET).

Le temps de saignement a souvent été trouvé allongé (30' dans le cas d'ALTSCHULE, 29'30 chez le premier malade de TACKET). Mais il existe quelques cas où cette épreuve était normale (1'30" dans le cas de MINER, 3'30" dans le deuxième cas de RITAMA).

Le temps de coagulation est en général peu modifié. Prothrombine et fibrinogène sont normaux.

= L'étude des plaquettes. Elle est capitale dans le purpura thrombocytopénique thrombotique. Du point de vue quantitatif, il existe une nette diminution des plaquettes, mais parfois celle-ci peut être modérée : 110.000 dans le cas de BIGNANI, 289.000 dans

le premier cas de GENDEL, 270.000 dans celui de KOHN. Dans la grande majorité des cas, la thrombopénie est très importante, entre 10.000 et 50.000 : 36.000 dans le cas de Mme DELOUX. Dans plusieurs cas, il n'a pas été trouvé de plaquettes sur les lames ; exemple : le cas de STUART et deux ou trois plaquettes par lame dans le cas de RITAMA.

La rétraction du caillot est diminuée, voire même discrète (KOHN, DELBEKE, BAEHR).

= Le myélogramme. Il a montré un nombre de mégacaryocytes normal ou augmenté (RITAMA, ROSELLO). Mais, dans les observations de ces dernières années, si les mégacaryocytes sont augmentés, ils comportent beaucoup de formes jeunes où peu présentent une transformation plaquettaire (6 % dans le cas 1 d'ADELSON. Dans son cas N° 2, les mégacaryocytes sont augmentés, mais il n'y a pas de formation plaquettaire). GENDEL notait, dans son deuxième cas, en 1952, l'inhibition de la production plaquettaire avec, sur 100 mégacaryocytes :

3 mégacaryoblastes,
14 promégacaryocytes,
75 mégacaryocytes,
8 mégacaryocytes nucléés.

DELBEKE, dans son observation, notait 12 % de mégacaryocytes semblant produire des plaquettes. Ce phénomène est également noté par DACIE, STUART et GREEN.

L'étude de la survie des plaquettes transfusées (ADELSON, selon la technique de STEPHANI) montre que la destruction en est rapide. En effet, dans le cas 1, la survie n'a pas dépassé deux heures ; dans le deuxième cas, toutes les plaquettes transfusées ont été détruites avant la douzième heure, alors que la survie normale est de trois à cinq jours.

= La recherche de thrombo-agglutinines a toujours été négative (DELBEKE, SYMMERS). ADELSON a transfusé du plasma de malade à un sujet sain, mais il n'y a pas eu de thrombocytopénie chez le receveur.

4°/- LE SYNDROME NEUROLOGIQUE.

Il constitue l'élément le plus caractéristique de la maladie, mais il est inconstant.

Ce syndrome neurologique se manifeste de façons diverses, mais le plus souvent il s'agit d'accidents cérébraux : paralysie ou parésie isolée, monoplégie ou hémip légie, paralysie faciale isolée ou associée aux signes précédents, aphasie pouvant accompagner une hémip légie droite.

Dans le cas de SINGER, on constatait, par exemple, une hémiparésie droite avec paralysie faciale droite et aphasie motrice. Parfois, l'aphasie est isolée, comme dans le cas de CARTER où elle fut le premier signe de la maladie.

Les crises convulsives sont également très fréquentes dans le purpura thrombocytopénique thrombotique. Dans le cas 2 de SYMMERS, il y eut une crise d'épilepsie typique. Des crises convulsives furent aussi notées dans les cas 1 et 2 de GORE et chez les malades de SOUMERAI, STUART, TACKET.

Dans certains cas, il s'agit de troubles psycho-intellectuels, délire, état confusionnel, léthargie allant jusqu'au coma (BIGNANI, FISHER, GORE).

Nous avons déjà signalé la possibilité d'un syndrome méningé, comme dans le cas 3 de SYMMERS.

Ce qui caractérise ces symptômes neurologiques, c'est leur évolution capricieuse. Leur apparition est rapide, mais ils sont fugaces, variables d'un jour à l'autre. Dans l'observation de Mlle GOUDARD, monoplégie localisée à droite, puis à gauche, une paralysie faciale, des convulsions, des épisodes de confusion mentale qui régresseront de telle sorte que l'enfant ne présentait aucun signe neurologique quinze jours après le début de la maladie. Dans l'observation de SYMMERS, cas N° 2 : après une crise convulsive généralisée, fait suite un état comateux

qui dura quelques heures. Deux semaines après, on nota un état hypomaniaque, puis une hémiplégie gauche, des contractions faciales droites spasmodiques et des mouvements choréo-athétosiques du bras droit. Deux jours plus tard, ces anomalies disparaissent pour ne réapparaître que quelques jours avant la mort du malade.

Leur date d'apparition est, elle aussi, très variable. On peut les voir survenir aussi bien au début qu'en fin d'évolution. Dans le cas de BIGNANI, par exemple, le malade présenta un syndrome caractérisé par l'irritabilité, l'agitation psycho-motrice, puis somnolence et coma dans les jours qui précédèrent la mort. Par contre, il existe des cas où les manifestations neurologiques furent les premiers signes de la maladie (SOUMERAI, CARTER, SYMMERS, STUART). Il faut noter ici le cas de DREYFUS, où le purpura thrombocytopénique fut précédé, pendant deux ans, par des accidents neurologiques répétés et régressifs. Cette observation est d'un grand intérêt, montrant qu'il existe des formes prolongées de la maladie, et insiste sur la valeur diagnostique de la polkilocytose sanguine.

Ces faits semblent démontrer que ces troubles neurologiques ne sont pas liés à l'anémie, puisque, dans certains cas, ils la précèdent.

5°/- AUTRES SIGNES ET SYMPTÔMES.

a)- Les troubles rénaux sont parmi les plus fréquents. On peut trouver une albuminurie et cylindrurie (BIGNANI, ADELSON, DELBEKE, FISHER, TACKET). Les douleurs lombaires peuvent attirer l'attention sur les reins (observations de Mme DELOUX). De même, la pollakiurie et les oedèmes (cas 2 de GENDEL). L'urée sanguine est souvent supérieure à la normale : 2,10 gr. dans le cas de DEBRE, 1,85 gr. dans l'observation de Mme DELOUX, 1,80 gr. dans le cas d'EHRICH, 1,12 gr. dans le cas 2 de GENDEL. Cette hyperazotémie serait due à un hypercatabolisme protidique ? ?

En général, la concentration uréique urinaire reste dans les limites de la normale (10 g/l. Mme DELOUX, 22 g/l. obs. Melle GOUDARD). Mais il existe cependant des observations de défaillance rénale (GASSER, DEBRE, WALLACE).

L'albuminurie peut être très importante (18 g/l., cas de Mme DELOUX) et l'hématurie peut être non seulement due au syndrome hémorragique, mais encore à l'atteinte glomérulaire rénale.

b)- Quelques cas ont été décrits où il existait une lymphadénie, par exemple le cas de SYMMERS où une augmentation des adénopathies superficielles a été le seul symptôme au début, de même le cas de RITAMA où la maladie débuta par une augmentation importante des ganglions inguinaux, de même le cas de ENGEL où des adénopathies cervicales postérieures dures et tendues ont été les premiers signes de la maladie.

c)- Les réactions leucémoïdes dans le sang périphérique sont assez fréquentes : on trouve associés à l'hyperleucocytose des éléments jeunes de la série granuleuse. Dans le cas 1 de SYMMERS, le chiffre des globules blancs s'éleva à 28.000 avec myélocytes et myéloblastes. Dans le cas de ROSELLO, on compta, au neuvième jour de la maladie, 124.000 globules blancs et on suspecta une leucémie. Ce chiffre s'abaissa rapidement. Dans le cas de ENGEL, on nota entre 52.000 et 33.000 globules blancs avec métamyélocytes et myélocytes. Ces réactions sont transitoires au cours de l'évolution de la maladie.

d)- Il faut citer encore le cas de GENDEL, où apparut une gangrène du gros orteil à la suite de phénomènes de Raynaud.

En conclusion, ce qui caractérise la période d'état de la maladie, c'est l'association de quatre symptômes principaux :

1°- La fièvre, modérée, pratiquement constante.

2°- L'anémie hémolytique, inaugurale, intense, associée à un ictère.

Les hématies ont un aspect particulier.

Le taux des réticulocytes est élevé.

Hyperplasie monoblastique érythropoïétique médullaire.

Inefficacité des transfusions à réparer l'anémie.

3°- Le syndrome hémorragique. Il est presque constant et caractérisé par :

- un purpura thrombopénique disséminé, muqueux et cutané ;
- des hémorragies : muqueuses, séreuses (méninges), viscérales ;
- le signe du lacet est positif ;
- le temps de saignement est allongé ;
- le temps de coagulation est peu modifié ;
- le nombre des mégacaryocytes médullaires est normal ou augmenté.

4°- Le syndrome neurologique, inconstant, mais très caractéristique.

Il se manifeste par des accidents cérébraux :

- des paralysies : parésie isolée, monoplégie, hémiplégie, paralysie faciale isolée, aphasie ;
- des crises convulsives ;
- des troubles psycho-intellectuels : délire, état confusionnel, léthargie, coma.

Leur apparition est rapide, mais ces signes sont fugaces et variables d'un jour à l'autre.

5°- Autres symptômes :

- a)- Les signes d'atteinte rénale sont parmi les plus fréquents : albuminurie,
hématurie,
hyperazotémie,
défaillance rénale terminale.
- b)- Adénomégalies.
- c)- Réaction leucémoïde dans le sang périphérique.
- d)- Gangrènes.

o
o o

EVOLUTION - PRONOSTIC

La maladie de Moschcowitz est d'une extrême gravité. La forme généralisée de la microangiopathie thrombotique est mortelle dans 100 % des cas. L'évolution est rapidement fatale : trois à sept semaines ; mais il est des observations où les malades sont morts en quelques jours (11 jours dans le cas d'ADELSON, 4 jours dans le cas de GORE, 12 jours dans le cas de CARTER, 15 jours dans le cas de MOSCHCOWITZ).

Mais il existe des formes prolongées. Ces formes évoluent par poussées suivies de rémissions plus ou moins complètes, de durée variable. GARTNER a publié l'observation d'un enfant qui, à l'âge de 8 ans, a fait une anémie hémolytique modérée, associée à une thrombopénie modérée. Cette anémie s'est spontanément réparée. A 19 ans, deuxième poussée ; troisième poussée à 24 ans. Devant ce syndrome incomplet, le diagnostic de microangiopathie thrombotique n'est pas porté. Une splénectomie est alors pratiquée. L'anémie se répare, la thrombopénie demeure. Neuf mois après cette splénectomie, le tableau se complète ; le malade meurt en quatre jours. L'examen anatomo-pathologique montre des lésions typiques de maladie de Moschcowitz.

BAEHR et SCHRIFTIN, pendant huit ans, ont observé chez un malade des poussées répétées de purpura thrombopénique isolé. Au bout de huit ans, le tableau se complète et aboutit rapidement à la mort.

FISHER et GREED ont suivi, pendant cinq ans, un enfant qui souffrait d'une anémie modérée d'étiologie inconnue, résistante à toute thérapeutique. L'enfant est mort, présentant tous les symptômes de la maladie de Moschcowitz.

En 1938, DREYFUS fait remarquer qu'une forme complète peut être précédée à long terme par une ou plusieurs poussées monosymptomatiques. Dans ces formes monosymptomatiques, une survie peut être observée indépendamment de tout traitement et ne constituerait qu'un aspect des formes à rechutes dont l'évolution se ferait pendant plusieurs années. Mais, dès que le tableau se complète, le malade meurt en quelques jours ou quelques semaines.

Il existe toutefois quelques cas où, d'emblée, la maladie de Moschcowitz était typique, avec sa tétrade symptomatique : fièvre, anémie hémolytique, purpura thrombopénique, troubles neurologiques, où l'évolution s'est faite vers la guérison (SIEGEL, 1957 ; SCHAPIO, 1957 ; RODRIGUEZ, 1958 ; HILL, 1960). Le diagnostic de toutes ces formes curables a été confirmé par l'examen histologique de la rate où il a été trouvé des lésions typiques de microangiopathie thrombotique.

LA MALADIE THROMBOTIQUE ARTERIOLO-CAPILLAIRE DU REIN (MATHIEU)

La maladie atteint électivement le nourrisson et le grand enfant. Elle débute en coup d'orage, en pleine santé apparente, au milieu de prodromes digestifs : vomissements, douleurs abdominales et parfois diarrhée amicrobienne. Ces prodromes ont été notés dans les huit observations de MATHIEU.

Quatre symptômes dominent le tableau clinique; deux sont constants : anémie hémolytique et atteinte rénale glomérulaire ; les deux autres sont moins constants : le purpura thrombopénique et les signes neurologiques.

1°)- L'ANEMIE HEMOLYTIQUE.

L'anémie est constante, le début brutal. Elle est inaugurale, hémolytique et primitive, extraglobulaire, non du type anticorps, accompagnée de distorsion et de fragmentation des hématies, très spéciales.

a)- Elle est inaugurale.

La pâleur alarme la famille dès le début de la maladie. L'enfant, qui était en pleine santé, est pris de douleurs abdominales, de vomissements (constants dans toutes les observations), parfois de diarrhée (Obs. IV et V). L'anémie est normochrome, atteint des degrés variables, en général très importante : 2.000.000, 2.500.000. Cette anémie évolue

par poussées qui sont accompagnées de la reprise des douleurs abdominales.

b)- Elle est hémolytique.

1)- L'ictère.

"Chez le nourrisson, l'ictère est plus contingent que la pâleur" (LEJEUNE). L'ictère n'a été net que dans l'observation VI, le subictère noté que dans les observations II, V, VII. L'hémoglobinurie a été trouvée dans l'observation I, mais associée à l'hématurie. Les selles sont hypercolorées dans les observations VI et VIII, normales dans les observations I et II. Il n'a jamais été noté de décoloration des selles.

2)- Signes de régénérescence sanguine.

- Réticulose sanguine : Obs. I, 13 % - Obs. III, 21 % - Obs. V, 16 % - Obs. VIII, 12 %.

- Erythroblastose sanguine constante : Obs. I, 19 % - Obs. II, 9 %.

- Erythroblastose médullaire : Obs. I, 64 % - Obs. III, 56 % - Normale, Obs. II, 13 % - Faible, Obs. IV, 10 %.

- Pas de mégaloblastose médullaire.

3)- Critères humoraux :

- Bilirubinémie : Obs. I, 68 mg./l. - Obs. V, 26 mg./l. - Obs. IV, 7 mg./l.

- Urobilinémie normale dans l'obs. I, non recherchée dans les autres.

4)- Critères anatomiques.

L'anatomo-pathologie met en évidence une hémossidéroze hépatosplénique, comme il est classique d'en trouver dans les hémolyses depuis les travaux de VAQUEZ, CASTAIGNE, ROGUE, CHALLER, ROVE et JOSSE-RAND.

Dans l'observation I, il a été trouvé des dé-

pôts ferriques dans les reins où, au cours de l'évolution, il y a eu une hémoglobinurie.

c)- L'anémie est acquise et primitive.

Dans les antécédents, on ne met jamais en évidence de poussées d'hémolyse. On ne retrouve pas de stigmates d'une anémie génotypique.

Chez deux malades (Obs. I et III) de MATHIEU, il a été recherché en vain une hémoglobine anormale par la méthode d'électrophorèse des hémoglobines; de même, les dosages de l'hémoglobine alcalinorésistante ont été normaux.

Les hémocultures, dans les observations II, III et V, sont restées stériles. L'enquête virologique (Obs. V) s'est révélée négative. Il n'a jamais été prouvé le rôle de toxiques hémolysants.

Enfin, s'il existe un syndrome hémorragique, celui-ci est toujours insuffisant pour expliquer l'anémie intense.

d)- L'anémie est de type extraglobulaire, extrinsèque.

Comme argument, nous pouvons apporter l'action éphémère ou très médiocre des transfusions sanguines répétées.

e)- L'anémie hémolytique n'est pas du type anticorps.

Dans quatre observations sur six, les recherches ont été négatives. Dans l'observation V, le test de Coombs a été positif au premier examen, mais négatif au deuxième. MATHIEU pense que cela retire beaucoup de valeur au premier examen. Dans l'observation III, il a été mis en évidence une hémolysine sérique active seulement en milieu acide, et seulement sur les propres globules rouges du malade.

Le complément sérique a toujours été trouvé normal.

f)- Distorsion des hématies.

L'aspect particulier des hématies, déformées, rétractées, coupées comme au ciseau, a permis à M. DREYFUS de porter le diagnostic de microangiopathie thrombotique, uniquement sur l'examen de la lame de sang (Obs. I).

A côté de cette poïkilocytose irrégulière à arêtes vives, il existe des globules rouges en boule, plus petits, plus ronds que les microsphérocytes.

Ce fait constitue un argument très utile au diagnostic.

g)- Autres anomalies globulaires.

- Sphérocytose occasionnelle, retrouvée dans toutes les observations traduisant une hémolyse partielle (DAMESHEK).

- Anisocytose marquée avec microcytose (Obs. IV, VI, VII).

- Macrocytose (Obs. V)...

- Poïkilocytose presque toujours retrouvée.

- Résistance globulaire diminuée (Obs. I et VIII), normale dans toutes les autres observations.

- Il n'y a jamais d'érythrophagocytose.

h)- Réaction leucémoïde.

Importante dans les cas IV, V et VIII.

Métamyélocytes, myélocytes, lymphoblastes dans le cas V.

En conclusion, il faut souligner quatre faits caractérisant cette anémie :

1°- Elle est inaugurale et brutale.

2°- Elle est hémolytique.

3°- Elle s'accompagne d'anomalies de forme des globules rouges.

4°- L'action éphémère des transfusions sanguines.

2°)- LE SYNDROME RÉNAL.

L'atteinte rénale est constante et caractérise la maladie. Deux faits capitaux sont à souligner:

- le rein est lésé dès la période initiale de la maladie ;
- il s'agit d'une néphrite glomérulaire.

a)- Circonstances et dates de découverte.

Dans les cas I, II, III et VI, c'est une hématurie microscopique qui attire l'attention. Comme l'anémie, cette hématurie est inaugurale : "L'enfant est pâle, émet des urines sanglantes dans la journée". Le fait que ces symptômes anémie et hématurie soient contemporains exclut la possibilité de lésions secondaires l'une à l'autre. Dans l'observation II, l'hématurie est survenue au milieu du syndrome hémorragique, risquant d'être interprétée comme une manifestation viscérale de celui-ci. Dans ce cas, l'albuminurie (12 à 15 g.), supérieure à celle déduite théoriquement de la quantité de sang présente, est venue affirmer l'atteinte glomérulaire.

La présence d'hématies libres la différencie d'une hémoglobinurie. Dans les cas III, IV et VI, ce sont les oedèmes qui ont attiré l'attention sur l'atteinte rénale. Enfin, dans le cas VIII, c'est une anurie brutale et la pâleur qui ont commencé la maladie.

b)- C'est une néphropathie glomérulaire.

L'albuminurie massive, l'hématurie/minute importante, quand elle n'est pas macroscopique, l'élévation rapide de l'urée sanguine (2 g. o/oo,

Obs. I - 2 g. 50 o/oo; Obs. II - jusqu'à 5 g. o/oo dans l'Obs. III), en moyenne 2 g. o/oo, signant l'atteinte rénale glomérulaire, très différente de l'atteinte tubulaire rénale des anémies hémolytiques.

c)- Le syndrome cardio-vasculaire.

Au début, la tension artérielle est toujours normale, sauf dans l'observation IV où l'hypertension est modérée, d'emblée 12-7, sans augmentation de la tension différentielle.

Dans les Obs. IV, VI et VII, elle subit une augmentation à la période terminale de la maladie. Cette hypertension paraît de mauvais pronostic.

L'examen du fond d'oeil n'a jamais été sensiblement modifié.

d)- Le syndrome oedémateux.

Il peut marquer le début de la maladie (Obs. III et IV). Les oedèmes sont demeurés peu importants et ont disparu. Dans les observations VI et VII, les oedèmes sont apparus en fin d'évolution. Ils sont de mécanisme mixte : hypoprotidémie et hyperhydratation cellulaire. Le cas VII réalise un tableau où l'atteinte rénale s'est faite tout au long sous le masque d'une néphrose.

e)- Le syndrome urinaire.

Il se classe, selon la diurèse, en trois groupes :

- Anurie : dans l'observation VIII, la maladie a débuté par l'anurie, tout comme dans la nécrose corticale du rein.

- La diurèse est normale : Obs. I, II et VI.

- Il existe une oligurie initiale : Obs. III, IV et VII.

Dans ces deux derniers groupes qui se classent à égalité, il existe une albuminurie, une hématurie importante, une cylindrurie. L'albuminurie demeure

toujours très abondante.

f)- Le syndrome uréique.

Le taux de l'urée sanguine est d'emblée élevé, le plus souvent aux environs de 2 g. o/oo dès les premiers jours, ce qui l'oppose en principe à la glomérulo-néphrite à oligurie banale qui donne lieu à des rétentions azotées généralement moyennes. (DEROT) Cette azotémie est sans doute majorée par le jeûne, l'hypotonie plasmatique quand elle existe, le catabolisme protidique augmenté et l'hémolyse brutale génératrice de stress. Elle témoigne surtout de l'atteinte glomérulaire, car la clearance de l'urée est fortement abaissée malgré une concentration urinaire satisfaisante : 10 à 15 g/l. et une diurèse parfois normale (Obs. I).

g)- La possibilité d'un syndrome néphrotique.

L'observation VII s'est présentée comme un syndrome néphrotique avec oedèmes et protéinurie à 15 g/l., une hématurie microscopique, des protides totaux plasmatiques à 59 g/l., avec 28 g. d'albumine et 31 g. de globulines, une cholestérolémie à 5 g/l. et des lipides totaux à 20 g/l.. La tension artérielle s'est élevée à la période terminale de la maladie.

Dans l'observation III, où la protidémie est à 46 g/l. et l'albuminurie à 20 g., la courbe électrophorétique des protéines est du type néphrotique.

h)- Les troubles électrolytiques.

On note un abaissement quasi constant du potassium et du sodium plasmatiques. Pareil trouble semble n'avoir jamais été constaté au cours des glomérulo-néphrites aiguës (DEBRE, ROYER). Par contre, ces mêmes auteurs, dans un article sur le potassium plasmatique dans les néphropathies de l'enfant, notent une hypokaliémie dans trois circonstances :

- les néphropathies tubulaires du type DETONI, DEBRE, FANCONI ;
- dans les syndromes néphrotiques ;

- dans les cas de formes rénales de péri-artérite noueuse (4 cas).

A travers ces constatations, une hypokaliémie pourrait dégager le concept de néphropathie vasculaire aiguë (MATHIEU).

En résumé, les troubles rénaux se manifestent cliniquement sous le masque :

- 1- d'une néphropathie hémorragique,
- 2- d'un syndrome néphrotique,
- 3- d'une anurie.

Biologiquement :

- l'azotémie est d'emblée très élevée ;
- la protéinurie est importante : 1 g. à 15 g./litre ;
- hyponatrémie et hypokaliémie ;
- esquisse d'un syndrome néphrotique.

Il s'agit, dans tous les cas, d'une néphropathie grave et inaugurale.

3°)- LE SYNDROME HÉMORRAGIQUE.

Il est inconstant. Il a été retrouvé dans quatre cas sur huit. Son apparition est précoce : c'est un purpura thrombopénique.

a)- Sa date d'apparition. Ce symptôme est précoce, présent dès le premier examen médical (Obs. II : les signes hémorragiques sont présents dès le deuxième jour de la maladie). Ailleurs, la date d'apparition est plus difficile à préciser.

b)- Les signes cliniques. Ils sont variables dans leur expression et leur intensité (Obs. II : purpura pétéchial, muqueux, et vomissements sanglants). Les signes cliniques, pétéchies, ecchymoses, accompagnent les poussées évolutives de la maladie (Obs. III). Ces symptômes cliniques peuvent

être peu importants au début de la maladie et devenir prédominants à un stade tardif (Obs. I), ou rester discrets tout au long de l'évolution : pétéchies aux points de piqûres (Obs. IV).

c)- C'est un purpura thrombopénique.

La thrombopénie, quand elle existe, est très importante mais sans jamais être parallèle avec le syndrome hémorragique. Dans l'observation I, la thrombopénie est de 55.000 ; dans l'observation II, 90.000, où le syndrome hémorragique est plus important que dans l'observation précédente ; dans l'observation III, 30.000 plaquettes.

L'examen de la moelle osseuse n'a pas montré d'anomalies de la lignée mégacaryocytaire. Les études immunologiques ainsi que les recherches d'étiologie congénitale ou acquise ont été négatives. Le temps de saignement est très allongé (Obs. I = 15' ; Obs. II = 20' ; Obs. III = 30' ; Obs. IV = 9'30"). Le temps de coagulation est normal. La rétraction du caillot est très perturbée, en général nulle (latérale faible dans le cas II).

Résumé : Le purpura thrombopénique est un signe important de la maladie. Il est inconsistent et n'est pas indispensable pour porter le diagnostic de la maladie.

4°)- LES SIGNES NEUROLOGIQUES.

MATHIEU, dans sa thèse, a classé ses malades en deux groupes :

- 1)- Où les signes sont importants, surviennent à la période d'état de la maladie et ne sont pas expliqués de manière évidente ;
- 2)- Où les signes paraissent contingents, non spécifiques, terminaux, sans doute secondaires.

= Dans le premier groupe, les signes cliniques sont variables. Dans l'observation I, ce sont des crises convulsives à prédominance droite, apparues à la période d'état de la maladie, à la troisième semaine. L'électro-encéphalogramme est altéré : ondes lentes très amples, polymorphes, généralisées à prédominance gauche, marquées dans la région temporale. A ces crises convulsives, ont fait suite un état de mal convulsif et un coma.

Dans l'observation II, au neuvième jour de la maladie, apparition de crises bravais-jacksoniennes droites, puis d'un état de mal convulsif et coma.

A partir du treizième jour, dans l'observation IV, se constitue progressivement une rigidité de décérébration.

Ces signes apparus à la période d'état constituent un facteur défavorable, venant enrichir la séméiologie au cours d'une poussée évolutive.

On ne trouve aucune explication clinique évidente à ces signes neurologiques. En effet, la tension artérielle est normale, on ne trouve pas d'oedème, l'urée sanguine est identique à celle des autres cas, la calcémie est normale (Obs. I et IV). Ces troubles neurologiques sont survenus chez des enfants ayant un syndrome hémorragique, mais il n'y a pas d'hémorragie cérébro-méningée. L'examen anatomo-pathologique a mis en évidence, dans le cas I, outre de petites hémorragies de la substance blanche et des grosses hémorragies des noyaux gris centraux, une nette prolifération endothéliale des capillaires et des artérioles. Dans le cas II, il n'a été noté aucun élément spécifique.

= Dans le deuxième groupe, la survenue tardive, préagonique, de somnolence, puis de crises convulsives, s'accompagne toujours d'une tension artérielle élevée, d'oedèmes importants, d'hyperhydratation cellulaire. Ces accidents sont à rapprocher de ceux que l'on rencontre dans les formes éclamptiques de néphrites aiguës (BERNHEIM, Julien MARIE).

5°)- SIGNES ASSOCIÉS.

= Les prodromes. Ils sont constants. Ce sont des douleurs abdominales violentes, accompagnées de vomissements, sauf dans l'obs. III, et de diarrhée amicrobienne (Obs. III et IV). Ces signes digestifs précèdent les poussées évolutives de la maladie.

= La courbe de température. Elle est modérément élevée au début : 38°, et lors des poussées évolutives de la maladie elle peut atteindre 40°. Mais l'évolution peut se faire entièrement sans fièvre (Obs. VI et VII).

= L'hépto-splénomégalie et les adénomégalias sont rares (Obs. II et III).

= Le moelena. Il a été pratiquement retrouvé dans toutes les observations, même en dehors de tout syndrome hémorragique.

= Des éruptions cutanées. Dans le cas VI, un érythème scarlatiniforme a fait son apparition cinq jours après le début de la maladie, puis a desquamé. Les recherches de streptocoques hémolytiques ont été négatives, les antistreptolysines normales.

Dans l'observation V, l'éruption a été très particulière. Elle a été précédée d'une leucocytose importante et d'une lymphocytose faisant penser à une mononucléose infectieuse. Elle était du type morbillieux sur le tronc et sur la face, type vespertilio du lupus érythémateux disséminé.

= Deux malades ont eu des gangrènes. Dans l'observation IV, ce sont des gangrènes cutanées tardives. Dans l'observation I, à la période d'état, les deux premiers orteils de chaque pied se sont gangrénés, cette gangrène étant du type vasculaire.

LE SYNDROME HEMOLYTIQUE UREMIGENE

GASSER, GAUTIER et STECK, en 1955, ont décrit la survenue d'une anurie par nécrose du cortex rénal au cours d'un syndrome rappelant très exactement le purpura thrombopénique thrombotique.

Dans les cinq cas rapportés par ces auteurs, se trouve réalisé un tableau clinique associant : une anémie hémolytique aiguë, un syndrome hémorragique avec purpura thrombopénique, des signes psychiques et neurologiques et une insuffisance rénale aiguë. Dans ces cinq cas, il existe à l'autopsie une nécrose bilatérale du cortex rénal à caractère plus ou moins hémorragique. Dans l'une de ces observations (Obs. 3), il s'y ajoute des altérations artériolaires du syndrome de Moschcowitz.

Deux particularités sont à signaler par rapport aux deux maladies que nous avons précédemment étudiées : l'atteinte rénale se traduit toujours par une anurie ; l'examen anatomique révèle une nécrose massive ou parcellaire du cortex rénal. Mais, parmi les faits rapportés, il faut distinguer plusieurs aspects :

1°- A l'examen histologique, il existe une nécrose corticale des reins associée à des lésions extra-rénales de microangiopathie thrombotique (Obs. 3 de GASSER ; Obs. de LAMY, NEZELOFF, AUSSANNAIRE et MATHIEU).

2°- La nécrose corticale des reins est pure, sans lésions de microangiopathie thrombotique identifiable et au niveau du rein et au niveau des autres

organes (cas 1, 2, 4 et 5 de GASSER ; cas 2 de DEBRE-MOZZICONACCI). Il est possible (ROYER - MATHIEU) de faire rentrer dans ce groupe l'observation de MEGE-RAND - WYSS et THELIN, qui concerne un nouveau-né ayant présenté une hémolyse brutale, une thrombopénie, une hématurie avec oligurie, protéinurie massive, hyperazotémie et oedèmes discrets. A la vérification, on a noté une ischémie du cortex avec infarctissement hémorragique des papilles rénales que les auteurs attribuent à la stase veineuse médullaire secondaire à l'ischémie corticale.

3°- Autour des foyers de nécrose du cortex rénal, il existe des lésions de microangiopathie thrombotique. Ces observations sont souvent classées ou maladie de Moschcowitz (DEBRE-MOZZICONACCI, cas N° 1), ou syndrome de GASSER (REGNIER - BOUISON, 3 cas ; MATHIEU - ROYER, Obs. 6 et 7).

°
° °

RAPPORTS NOSOLOGIQUES ENTRE :

- MALADIE de MOSCHCOWITZ,
- MALADIE THROMBOTIQUE ARTERIOLO-CAPILLAIRE DU REIN,
- SYNDROME DE GASSER.

Cliniquement, l'association d'une anémie hémolytique, d'une néphropathie aiguë, d'une thrombopénie avec purpura et de signes neurologiques, est hautement caractéristique lorsque ces symptômes apparaissent en même temps.

En effet : l'anémie est une anémie hémolytique, brutale, extra-globulaire ; toutes les recherches

d'auto-immunisation érythrocytaire sont demeurées négatives. Les anomalies morphologiques des hématies avec poikilocytose, distorsion et rétraction érythrocytaires ont été signalées, nous l'avons vu, dans toutes les formes.

La néphropathie aiguë peut revêtir dans tous les cas, l'aspect d'une insuffisance rénale anurique. Cette anurie ne peut en rien orienter le diagnostic vers telle ou telle forme.

Le purpura, lorsqu'il est constaté, est thrombopénique. Les signes neurologiques sont des plus inconstants.

Aussi, le groupement symptomatique très riche, où tous ces éléments apparaissent de façon simultanée, où tous sont parfaitement identifiables dans les moindres détails, rend très probable le fait que ces trois syndromes forment une entité clinique, bien limitée.

La comparaison des faits anatomiques est alors essentielle pour la discussion du bien-fondé de cette hypothèse.

Nous avons vu que la microangiopathie thrombotique généralisée et la microangiopathie thrombotique à forme rénale exclusive ont pour substratum anatomique la même lésion élémentaire. Il existe entre ces formes tous les intermédiaires où les lésions de microangiopathie thrombotique sont plus particulièrement retrouvées dans un organe (rein) ou sont aussi retrouvées dans d'autres organes (Obs. MATHIEU-ROYER, cerveau et surrénales). CRAIG pense que "la courte durée de vie est responsable de l'absence de développement complet du syndrome de Moschcowitz". Cette hypothèse semble controuvée par la durée de vie de certains malades après le début de l'affection qui atteint, pour l'un d'eux, huit semaines (Obs. ROYER-MATHIEU). Il s'agirait plutôt d'une différence d'intensité que de durée du phénomène (ROYER - MATHIEU).

Il est plus difficile d'établir les rapports

qui lient le syndrome de GASSER et les deux syndromes précédents. Les études expérimentales ont montré que la thrombose artériolaire afférente du glomérule pouvait être responsable d'une nécrose corticale des reins. Mais la lésion initiale dans le syndrome de GASSER est-elle une microangiopathie thrombotique ?

Pour répondre à cette question, les éléments anatomo-cliniques nous sont d'une grande utilité. En effet, il est des cas authentiques de maladie de Moschcowitz où sont associées des lésions parcellaires de nécrose corticale des reins et des lésions de microangiopathie thrombotique (MATHIEU, obs. I - DEBRE - MOZZICONACCI, Obs. I - CRAIG, Obs. I).

Inversement, il existe des observations (GASSER, Obs. 3 - LAMY) où la lésion du cortex rénal est prédominante et où elle s'associe à des lésions extra-rénales de microangiopathie thrombotique. Ces cas entrent indiscutablement dans le cadre de la maladie de Moschcowitz.

Ainsi, il est certain que la microangiopathie thrombotique est susceptible d'entraîner, par thrombose de l'artère afférente du glomérule, la nécrose corticale des reins.

Les lésions de microangiopathie thrombotique peuvent être localisées uniquement aux reins. Il faut savoir rechercher, à la périphérie des zones nécrosées ou en dehors de ces zones lorsque la nécrose n'est que parcellaire, des lésions de microangiopathie thrombotique. Ceci a été constaté dans les observations 7 et 8 de MATHIEU et ROYER.

Seuls, demeurent ininterprétables les cas où la nécrose a tout détruit. Dans ces cas, seule l'analogie clinique, si elle est parfaite, permettra de classer ces observations dans le cadre de la microangiopathie thrombotique.

Expérimentalement, il est facile de reproduire régulièrement une nécrose du cortex rénal en injectant

tant à un rat ou un lapin une dose de toxine méningococcique par voie intraveineuse répétée deux fois à intervalles déterminés. C'est la réaction de SCHWARTZMAN généralisée.

THOMAS a bien montré que cette nécrose était secondaire à la thrombose des artères afférentes du glomérule et des capillaires par une substance éosinophile ayant les propriétés de coloration de la fibrinoïde. Ces thrombi apparaissent dans la lumière des vaisseaux peu d'heures après la deuxième injection de toxine. Chronologiquement, c'est la thrombose qui est le premier élément. Elle est suivie d'une nécrose du cortex rénal qui englobe les atteintes thrombotiques. BRUNSON n'a jamais observé de nécrose du tubule rénal en l'absence de thromboses et nie toute action du spasme vasculaire comme étiologie à cette nécrose.

Selon la dose de toxine injectée, il est possible de produire, chez les animaux, une nécrose très localisée, ponctuée, du cortex rénal, ou bien d'obtenir des zones de nécrose plus étendues, confluentes, alternant avec des zones de nécrose hémorragiques. Ces zones de nécrose et d'hémorragies peuvent parfois atteindre la médullaire. Dans quelques rares cas, la substance rénale était le siège d'une nécrose hémorragique massive. Si les reins sont les récepteurs les plus sensibles, il n'en est pas moins vrai que, pour des injections de toxines à des doses plus importantes, on observe les mêmes phénomènes dans d'autres organes, d'autant que la réaction rénale est plus importante (THOMAS).

A la suite de ces expérimentations, il était très facile de conclure que la maladie de Moschcowitz réalisait cliniquement, chez l'homme, ce que l'on produisait expérimentalement chez l'animal. Mais, dans la réaction de SCHWARTZMAN, l'atteinte de la paroi vasculaire paraît négligeable, même si elle est parfois observée (BRUNSON). Au contraire, dans la microangiopathie thrombotique, c'est l'élément vasculaire qui est au premier plan (ALLEN). Un deuxième fait différencie ce que l'on obtient expérimentale-

ment de ce que l'on observe cliniquement. Les thrombi, dans la microangiopathie thrombotique, prennent les colorants qui caractérisent la substance fibrinoïde ; mais, fait capital, ils résistent à la digestion par la trypsine. Or, les thrombi que l'on obtient dans la réaction de SCHWARTZMAN prennent également les réactions tinctoriales de la fibrinoïde, mais sont digérées par la trypsine.

Encore deux faits sont à souligner : le premier, c'est que l'anémie hémolytique n'a pas été décrite dans le phénomène de SCHWARTZMAN ; le second, c'est qu'il n'y a pas de parallélisme entre l'atteinte rénale et l'atteinte des autres viscères.

L'intérêt de ces résultats expérimentaux, dans le cadre de la microangiopathie thrombotique, est qu'ils apportent une preuve supplémentaire que la thrombose des artérioles glomérulaires, quelle que soit son origine ou sa nature, peut entraîner une nécrose corticale rénale et des lésions de nécrose et d'hémorragie dans la médullaire.

On est donc conduit à penser que les lésions de microangiopathie thrombotique peuvent être à l'origine de nécroses corticales des reins et de lésions de nécrose et d'hémorragie de la médullaire.

Mais, lorsque les lésions initiales vasculaires ne sont pas retrouvées dans les cas de nécrose massive, il est peut-être contestable de penser que ce sont quand même des lésions de microangiopathie thrombotique qui en sont à l'origine.

FORMES CURABLES DE LA MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE

1°) - Les formes rénales curables.

Nombreux sont les auteurs qui ont publié des cas de microangiopathie thrombotique et qui ont observé des malades présentant les mêmes symptômes, mais dont l'évolution de la maladie s'est faite vers la guérison alors que rien ne laissait prévoir cette issue. Il n'y a cependant que trois de ces observations qui aient été complétées par des biopsies rénales. En effet, les formes curables sont presque essentiellement des formes rénales pures (KAPLAN, MARCEL, SHUMWAY).

Les critères qui caractérisent les formes bénignes sont les mêmes que ceux des formes d'évolution fatale.

L'âge du malade est souvent plus bas. Il se situe aux environs d'un an. Mais cette maladie atteint aussi des enfants plus âgés (6 ans - DEBRE).

L'anémie hémolytique est généralement plus modérée : elle reste aux alentours de 2.300.000 à 3.000.000. Mais des déglobulisations plus importantes ont été observées (GENTIL, cas 6 = 1.500.000 ; cas 9 = 1.600.000 - BERTAUD = 1.600.000 - KAPLAN = 1.600.000). La réticulose sanguine est importante (46 %, MOZZICONACCI - 45 %, MATHIEU), mais elle peut être aussi plus faible (6 %, GENTIL - Cas 2). En moyenne, elle oscille aux alentours de 20 %.

Les anomalies morphologiques des hématies font

constamment partie du tableau hématologique de la maladie. Les hématies sont déformées en triangle, en croissant, paraissant distordues. Un pourcentage relativement élevé (3 à 20 %) constitue un argument diagnostique de valeur (ALLISON, B. DREYFUS), et cela du fait de l'absence de corps de Heintz. Il n'a jamais été possible de mettre en évidence des anticorps anti-érythrocytaires.

La thrombopénie a été retrouvée 7 fois sur 23 observations. Cette thrombopénie peut être accompagnée ou non d'un syndrome hémorragique : purpura, pétéchies, hémorragies digestives (DEBRE). La recherche doit être précoce, car il semble que cette anomalie disparaisse très rapidement (MOZZICONACCI, DREYFUS, ROYER, MATHIEU).

Le syndrome rénal est souvent au premier plan. Les formes qui se manifestent par une néphropathie anurique ne sont pas rares (DEBRE, ROYER, MARCEL). Ce qui caractérise ce syndrome, c'est son apparition dès le début de la maladie et qu'il est aussitôt associé à l'anémie hémolytique.

L'albuminurie est constante, l'hématurie presque constamment retrouvée, souvent macroscopique (21 fois sur 23 observations). La cylindrurie, quand elle est signalée, est importante.

L'azotémie est d'emblée à son maximum et son taux revient à la normale en une dizaine de jours.

Il n'y a généralement pas d'oedèmes ; une légère hypertension artérielle est retrouvée à la phase aiguë de la maladie.

Le chiffre des protides sanguins est souvent inférieur à 55 g./l. (Obs. XI MATHIEU = 54 g./l.).

Les signes neurologiques sont généralement absents. Seules, trois observations sur 23 en font mention (MARCEL, MATHIEU, LOEBER).

Ces manifestations peuvent être considérées comme des accidents contingents, dus ou à l'oedème, ou à l'hypertension, ou aux crises convulsives post-

transfusionnelles.

En résumé, on retrouve :

- l'anémie hémolytique,
- la néphropathie glomérulaire,
- le purpura thrombopénique.

Les signes neurologiques sont pratiquement inexistants (3 cas sur 23). Tous ces symptômes caractérisent les formes mortelles de la micro-angiopathie thrombotique.

Les formes curables se distingueraient des formes mortelles par une poussée évolutive unique. Mais ceci n'a rien d'absolu, car il existe des observations où la maladie a évolué en plusieurs poussées : MATHIEU, Obs. XI = 2 poussées ; ALLISON, Obs. 6 = 2 poussées ; BLECHMAN = 2 poussées ; SHUMWAY = 6 poussées en sept ans. Cette observation de SHUMWAY peut être rapprochée des formes prolongées, souvent oligo-symptomatiques, de la maladie de Moschcowitz.

Cliniquement, deux critères hématologiques peuvent rendre vraisemblable l'hypothèse de micro-angiopathie thrombotique (ROYER) :

- 1°- la courte survie des hématies transfusées,
- 2°- le caractère anguleux des hématies.

Mais, seule, la biopsie rénale permet d'affirmer le diagnostic. Il faut que cette biopsie soit faite en phase aiguë (ROYER). Un long recul évolutif est nécessaire pour affirmer la guérison, mais les délais ne sont pas fixés (SHUMWAY = 6 poussées en sept ans). De plus, il faut craindre la survenue d'une maladie vasculo-rénale et de tous ses accidents évolutifs (KAPLAN).

C'est une telle observation qu'il nous a été donné d'observer, et dont l'évolution fut favorable malgré un tableau clinique des plus graves. En effet, cette enfant de six mois a fait simultanément

ment :

- 1°- une anémie hémolytique : réticulocytes 35 % ;
- 2°- un purpura thrombopénique avec ecchymoses ;
- 3°- une néphropathie qui a évolué en trois périodes. Ces trois périodes ont marqué les trois poussées évolutives de la maladie :

- a- une hématurie le 27 Mai,
- b- une oligurie du 1er au 9 Juin,
- c- une anurie du 1er au 7 Juillet.

Cette période d'anurie a été particulièrement dramatique. L'enfant a présenté des troubles neurologiques très importants : coma, convulsions, hémiplégie. Tous ces troubles ont disparu dès que la diurèse a repris. Pendant toute cette période, les oedèmes étaient généralisés, la tension artérielle élevée (19-10).

La biopsie rénale, faite en Août 1960, a montré des lésions de microangiopathie thrombotique.

En Avril 1962, l'enfant revient à l'hôpital pour une crise convulsive. La tension artérielle est élevée à 24. Il est pratiqué une nouvelle biopsie rénale où il n'est pas possible de dire si l'atteinte artériolaire est la séquelle d'une maladie artériolo-capillaire contemporaine de l'affection glomérulaire ou le témoin de l'hypertension.

Actuellement, il persiste une hypertension permanente (13-8), dont l'existence laisse prévoir la survenue des accidents les plus graves.

2°)- Les formes généralisées.

Certains auteurs ont publié, ces dix dernières années, des formes généralisées de microangiopathie thrombotique dont l'évolution est favorable. Ces formes sont à différencier des formes où le début de la maladie est oligo-symptomatique. En

effet, d'emblée le tableau clinique est complet :

- fièvre,
- anémie hémolytique,
- thrombopénie,
- troubles neurologiques.

C'est le cas de la malade de HILL et LOEB (Obs. 1), qui a présenté la tétrade symptomatique en 1951 et qui, en 1960, allait très bien et n'avait jamais présenté de rechute. Cette malade avait reçu comme traitement de l'A.C.T.H. pendant neuf jours et avait alors subi une splénectomie. C'est l'examen biologique de la rate qui a permis d'affirmer le diagnostic.

Toutes ces formes d'évolution favorable (Cf. Tableau) ont été confirmées par l'examen histologique de la rate. En effet, tous ces malades ont été splénectomisés.

Mais, connaissant la possibilité de rechutes, même après splénectomie, ces auteurs parlent de rémissions prolongées et non de guérisons.

FORMES D'EVOLUTION FAVORABLE
DE MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE GENERALISEE

HILL J.M., LOEB E.			
Obs. 1	49 ans	1951-1960 neuf ans	A.C.T.H. Splénectomie
Obs. 2	33 ans	1957-1960 trois ans	A.C.T.H. Prednisone Splénectomie
BERNSTOCK L., HIRSON C.	27 ans	1950-1951 40 semaines	A.C.T.H. Prednisone Héparine
SPIEGEL, 1957	22 ans	32 mois	Splénectomie
SEHAFFRO et coll., 1957		32 mois	Corticothé- rapie Splénectomie
RODRIGUEZ		Un an	Splénectomie

PRONOSTIC DE CES FORMES CURABLES.

Quels sont les éléments qui permettent de porter un pronostic sur l'évolution de cette maladie ?

1°)- Dans le cadre des formes généralisées.

Rien ne permet actuellement de dire si l'on est en présence d'une forme d'évolution prolongée ou si la maladie va évoluer rapidement vers la mort.

La gravité du tableau clinique initial ne suffit pas pour porter un pronostic défavorable : c'est le cas de l'observation n° 1 de HILL J.M. et LOEB E., où la malade est admise à l'hôpital dans un coma profond et ictérique, avec une anémie hémolytique importante. Malgré le tableau clinique des plus impressionnants, l'évolution s'est faite rapidement vers la guérison et la malade est sortie de l'hôpital vingt-deux jours après la splénectomie. Neuf ans après, la malade va très bien.

Même dans ces formes d'évolution favorable, l'avenir est assombri par la possibilité des rechutes qui sont toujours très graves et très peu sensibles aux thérapeutiques actuelles.

2°)- Dans le cadre des formes rénales.

Nous avons vu que dans ces formes curables où l'atteinte rénale est unique, après un début alarmant, la poussée s'atténue. Il est exceptionnel qu'une seconde poussée intervienne (DEBRE, ROYER,

SHUMWAY, MARCEL) et, contre toute attente, les malades guérissent.

La gravité des symptômes ne permet en rien de porter un pronostic. En effet, dans notre observation, une anurie totale a duré sept jours. Pendant ces sept jours, l'enfant était dans le coma le plus profond, avait présenté des désordres neurologiques des plus graves. Il suffirait donc, pendant cette période d'anurie, de pratiquer une exsanguino-transfusion (MARCEL, ROYER) ou une épuration extra-corporelle grâce au rein artificiel (DEBRE, MOZZICONACCI) pour passer ce cap critique.

QUEL EST LE DEVENIR DE CES MALADES ?

On peut imaginer qu'en cas de lésions de microangiopathie thrombotique limitées aux reins et, dans le rein, à peu de glomérules, la guérison soit possible en l'absence de poussées évolutives.

Donc, l'avenir est assombri par la possibilité de rechutes. Mais, en dehors des rechutes, il faut craindre la survenue d'une maladie vasculo-rénale avec albuminurie et hypertension et tous les accidents qui en sont la résultante.

C'est ce que notre observation a mis en évidence. En effet, depuis le mois de Novembre 1961, une hypertension instable s'est installée, de même qu'une albuminurie permanente, en dehors de toute infection urinaire.

En Mai 1962, un accident hypertensif avec convulsions est apparu. Cet accident a été de très courte durée, la tension artérielle étant revenue à la normale sous l'influence du traitement. Il n'y avait aucun signe hématologique de rechute de la maladie initiale.

Cette maladie vasculo-rénale, secondaire à la microangiopathie thrombotique du rein, serait peut-

être à rapprocher de ce que l'on observe dans les suites lointaines de la maladie d'Osler guérie (THIVOLET), ou de l'hypertension maligne due à une aplasie rénale conséquence du processus nécrosant de la périartérite noueuse ou de la nécrose artériolaire du rein, comme chez un enfant observé par ZUELGER qui se révéla, à l'autopsie, atteint de périartérite noueuse (M. BERNHEIM, R. COURBE et M. BERTHENOD).

DIAGNOSTIC PRECOCE

L'identification de la microangiopathie thrombotique repose sur des critères anatomo-pathologiques. Seuls, les arguments cliniques, les anomalies globulaires et la non amélioration de l'anémie par les transfusions sanguines rendent vraisemblable le diagnostic.

COMMENT PEUT-ON L'AFFIRMER PRECOCEMENT ?

1°)- Dans les formes généralisées.

Etant donné l'importance et la particularité des lésions vasculaires de la maladie, on peut se demander si des biopsies n'apporteraient pas un élément de certitude au diagnostic pendant la vie.

D'après SYMMERS, c'est BLACKMAN qui, en 1952, fit la première biopsie, et CHEDIAK qui, en 1952, eut le premier résultat positif. Toujours selon SYMMERS, la biopsie musculaire n'aurait donné aucun renseignement dans sept cas publiés. Ce dernier a cependant eu un cas où la biopsie musculaire montrait des lésions typiques, alors que la biopsie cutanée était négative. Ce même auteur a publié un cas où la biopsie cutanée a été positive.

COOPER et STICKNEY insistent sur l'intérêt de la biopsie osseuse, grâce à laquelle, à l'occasion de deux cas, ils avaient pu faire le diagnostic de microangiopathie thrombotique ante mortem. Mais cette biopsie, si elle est négative, n'élimine en rien le diagnostic (FINESTONE). SYMMERS propose la biop-

sie de côte, qui permettrait, en même temps, la biopsie osseuse, le prélèvement d'un fragment cutané et musculaire.

MERRIT et ALCORN, en 1961, proposent la biopsie de ganglions lymphatiques. Ces auteurs ont remarqué, à l'occasion de cinq autopsies de malades morts de maladie de Moschcowitz, que tous les ganglions étaient atteints de thromboses typiques de la microangiopathie thrombotique. Cette biopsie a l'intérêt de pouvoir être pratiquée même si le syndrome hémorragique est important. Il faut noter que, dans deux cas rapportés par SYMMERS, des lésions thrombotiques furent découvertes avant que n'apparaisse la tétrade, dans des adénopathies axillaires chez l'un, dans l'appendice chez l'autre.

SCALFI a pu porter le diagnostic de microangiopathie thrombotique chez un malade présentant une thrombophlébite, puis un syndrome de Raynaud, puis un syndrome ictérique avec douleurs abdominales, par une biopsie de peau et de muscle. La maladie a évolué en trois ans et le malade est mort dans un tableau typique de maladie de Moschcowitz.

La splénectomie, pratiquée chez 18 malades (CAHALANE, HORN), a permis de porter le diagnostic de microangiopathie thrombotique ante mortem, de façon certaine. Mais il n'existe pas d'exemple de biopsie splénique, les risques hémorragiques étant très importants.

2°)- Dans les formes purement rénales.

Dans le cadre de la maladie thrombotique artériolo-capillaire du rein, la biopsie rénale permet de faire, à coup sûr, le diagnostic (KAPLAN, MARCEL, SHUMWAY). Mais, pour cela, il faut que cette biopsie soit faite en phase aiguë de la maladie (ROYER). Cette biopsie ne peut être pratiquée que s'il n'existe pas de troubles de la crase sanguine très importants.

T R A I T E M E N T

I - DANS LE CADRE DE LA MALADIE DE MOSCHCOWITZ.

Le but du traitement est de lutter contre l'anémie, la thrombopénie, de les réparer et de faire cesser le processus thrombotique intracapillaire qui, en raison des caractères spécifiques tinctoriaux mêmes des thrombi, fait penser que cette affection rentre dans le cadre des collagénoses et que le mécanisme est dû à une hypersensibilité (TALBOTT).

1°- Le traitement de l'anémie et de la thrombopénie.

Le traitement de l'anémie et de la thrombopénie, ce sont les transfusions sanguines. Ces transfusions se doivent d'être isogroupes et de sang frais, le matériel de transfusion étant entièrement siliconé. Dans toutes les observations de maladie de Moschcowitz, il a été remarqué que les hématies et les plaquettes n'avaient qu'une très courte durée de vie chez le sujet transfusé et qu'il était nécessaire de répéter très fréquemment les transfusions, tant la déglobulisation était rapide. Certains auteurs ont proposé de transfuser ces malades avec de la purée globulaire ou avec des globules déplasmatisés.

Cette méthode de substitution garde son entière indication devant le syndrome anémique, si rapidement important chez certains malades.

2°- La splénectomie.

C'est en 1935 que BAEHR a fait la première splénectomie, chez un malade présentant un purpura thrombopénique thrombotique. Le diagnostic clinique était celui d'anémie hémolytique à rechutes et thrombopénie. La première poussée de la maladie remontait à six mois. Le malade est mort au cours de l'intervention.

En 1951, MAECHAM a obtenu une rémission totale de deux ans après la splénectomie. Au bout de deux ans, rechutes qui étaient sensibles à la thérapeutique A.C.T.H.. Le malade est mort trois ans après la splénectomie.

En 1951, GARDNER publie un cas de microangiopathie thrombotique qui évolue en seize ans. Le test de Coombs était très positif avant le traitement à l'A.C.T.H., mais restait toujours faiblement positif ensuite. Il est devenu négatif après la splénectomie, mais le malade est mort neuf mois après cette splénectomie.

La splénectomie a été pratiquée chez dix-huit malades souffrant de purpura thrombopénique thrombotique. Huit de ces malades présentaient une forme à évolution prolongée de la maladie. Deux malades vivent en complète rémission depuis trente mois après l'intervention (SIEGEL : 32 mois - SCHAPRO : 32 mois), un depuis douze mois (RODRIGUEZ, 1958). Un malade a eu une rémission de deux ans après la splénectomie (MAECHAM), un autre de neuf mois (GARDNER). Mais, six de ces malades n'ont eu qu'une rémission d'un mois, et deux malades sont morts de l'intervention (BAEHR, POPPER).

HILL et LOEB insistent sur l'association d'une hormonothérapie intense associée à la splénectomie. Ils rapportent l'observation d'un malade vivant très normalement huit ans après la splénectomie et le traitement d'A.C.T.H.. La splénectomie a été effectuée neuf jours après le début du traitement à l'A.C.T.H. :

il avait reçu 40 mg. d'A.C.T.H./jour par voie veineuse et 50 mg./jour par voie intramusculaire. Le malade est sorti guéri vingt-deux jours après l'intervention.

3°- La corticothérapie.

L'A.C.T.H. a été employée, pour la première fois, dans ce syndrome par MAECHAM, en 1951. Il semblait que les poussées évolutives de la maladie étaient stoppées par le traitement, mais le malade est mort en neuf mois après plusieurs poussées.

Le traitement par l'A.C.T.H. a été couplé au traitement cortisonique, puis à la Prednisone. Ces thérapeutiques n'ont pas semblé apporter de résultats satisfaisants. C'est pourquoi HILL et LOEB proposent l'association de ces traitements à la splénectomie.

BERNSTOCK et HIRSON ont, en 1960, essayé, pendant vingt jours, le traitement suivant : Prednisone 60 mg./jour et Cortrophine 40 unités par jour. Le traitement ne s'est suivi d'aucune amélioration de l'état général. Au vingtième jour, ces auteurs ont essayé le traitement à l'Héparine avec succès.

4°- L'Héparine.

C'est en 1947 que SURGER suggère l'utilisation de l'héparine dans la maladie de Moschcowitz. De même, HANSER, en 1950. Mais il faut attendre 1952 (ADELSON, STEPHANINI) pour voir les premières tentatives thérapeutiques. Le traitement à la dose de 75 mg., toutes les quatre heures, par voie intraveineuse, a été poursuivi pendant quarante huit heures et a dû être interrompu en raison des hémorragies. En 1954, ADELSON essaie de nouveau cette thérapeutique et se doit de la stopper pour les mêmes raisons. HILL et LOEB (Cas N° 3), en 1957,

utilisent l'héparine, mais ils doivent faire suivre ce traitement d'un traitement hormonal et de splénectomie. Le malade est actuellement guéri. Le diagnostic repose sur les lésions spléniques. CAHALANE et HORN rapportent le cas d'une femme, qui a constitué une maladie de Moschcowitz alors qu'elle était en traitement par les anticoagulants.

Dans l'observation de BERNSTOCK et HIRSON, vingt-quatre heures après le début du traitement à l'Héparine (1.000 unités I.M./24 h.), les troubles neurologiques ont disparu ; quarante huit heures après, il n'y a plus de nouvelles hémorragies. La corticothérapie a été lentement diminuée. Le traitement hépariné a duré quatre semaines. Pendant ces quatre semaines, le malade va très bien, mais il rechute à la cinquième semaine. Seule, l'héparine est alors employée. Les hémorragies sont arrêtées en deux jours, le traitement est poursuivi douze jours. Actuellement, le malade va très bien, quarante mois après le début de la maladie.

En conclusion, les thérapeutiques sont :

- 1°- les transfusions sanguines,
- 2°- la splénectomie,
- 3°- l'hormonothérapie surrénalienne,
- 4°- l'héparine.

Le traitement n'est pas univoque. Tous ces traitements ont pu donner de bons résultats, mais aucun de façon régulière.

o o

II - DANS LE CADRE DES FORMES RÉNALES PURES.

Nous avons vu que les formes rénales pures de la microangiopathie thrombotique peuvent se présenter sous trois aspects cliniques différents :

- 1°- Néphropathie hématurique et albuminurique,
- 2°- Syndrome néphrotique,
- 3°- Insuffisance rénale anurique aiguë.

Il faut, dans tous les cas, réparer l'anémie par des transfusions sanguines. Si les désordres électrolytiques sont très importants, l'exsanguino-transfusion reste la thérapeutique de choix.

1°)- Dans le cas des néphropathies hématuriques et du syndrome néphrotique.

La tension artérielle doit être surveillée tous les jours. Il faut lutter contre cette hypertension. L'Apresoline et la Réserpine seront utilisées à cet effet ; selon la technique d'ETTELDORF ou celle de MAC AORY, on pratique le premier jour une injection intramusculaire de 0,10 mg/kg d'Apresoline et de 0,15 g./kg. de Réserpine. Si la tension artérielle remonte, les mêmes médicaments peuvent être administrés chaque jour, à la dose de 0,10 mg./kg. d'Apresoline et de 0,025 mg./kg. de Réserpine.

Le régime alimentaire qui s'impose ici est le régime sec, introduit en France par Robert DEBRE et Julien MARIE. Ce régime est pauvre en protéines, limité en eau (250 à 500 ml.), et surtout très pauvre en sodium. En cas de fièvre élevée, il est nécessaire d'assurer un apport de liquide égal à la diurèse de la veille.

Il faut surveiller de très près l'apparition des oedèmes. Ces oedèmes seront appréciés sur la prise de poids. La courbe de poids est donc indispensable, de même que la prise de la tension artérielle et la courbe de diurèse, pour suivre l'évolution de l'atteinte rénale.

2°)- Dans le cas d'une insuffisance rénale aiguë avec anurie, l'exsanguino-transfusion et le rein

artificiel ont permis de passer le cap de cette période d'anurie et de permettre ainsi des guérisons de la maladie.

Exsanguino-transfusion : ROYER, MARCEL.

Exsanguino-transfusion, rein artificiel : DEBRE.

En dehors de ces thérapeutiques, le traitement consiste, pendant la période d'anurie, à assurer : un apport calorique suffisant à limiter l'hypercatabolisme cellulaire, un apport non excessif d'eau, les risques étant plus d'entraîner une hyperhydratation qu'une déshydratation chez l'anurique, un apport prudent de certains électrolytes.

a)- L'apport calorique doit être de 40 calories/kg. par jour au minimum. On peut assurer celle-ci par l'administration de 5 gr./kg. par jour de glucides et 2,5 gr./kg. par jour de lipides. Mais ceci n'est possible que si le malade ne vomit pas.

Lorsque l'alimentation parentérale est seule possible, on injecte du sérum glucosé hypertonique. Le maximum utilisable semble alors de 5 à 8 gr. de glucose par kg. et par jour, ce qui limite l'apport calorique de 20 à 35 calories par kg.

b)- L'apport liquidien peut être calculé sur la base théorique de $500 \text{ cm}^3/\text{m}^2/\text{jour}$ ou de $15 \text{ cm}^3/\text{kg}/\text{jour}$, à compléter par une quantité équivalente aux pertes par vomissements, diarrhée et perspiration.

Il faut peser l'enfant anurique chaque jour et maintenir son poids stable ou légèrement descendant, en évitant à la fois l'hyperhydratation et la déshydratation brutale.

c)- L'apport électrolytique ne sera évalué que sur des examens de sang successifs, montrant les désordres électrolytiques. Il convient de ne les réparer que lorsqu'ils sont très accentués et de ne les corriger que partiellement (ROYER).

La surveillance de l'équilibre électroly -

tique doit être plus précise et plus fréquente à la période de reprise de la diurèse qu'à la période d'anurie. C'est, en effet, à cette période que se posent les problèmes les plus difficiles à résoudre.

Il faut contrôler quotidiennement l'élimination urinaire du chlore, du sodium et du potassium. Il convient d'assurer, chaque jour, une foie et demie à deux fois les pertes urinaires de la veille de ces électrolytes, plus même pour le potassium si l'hypokaliémie s'accuse.

L'apport d'eau doit couvrir les pertes hydriques de la veille.

L'apport calorique doit être progressivement à 100 ou 110 calories/kg/jour. Les aliments glucido-lipidiques seront prescrits largement.

En conclusion, il faut surveiller :

- la diurèse,
- la tension artérielle,
- la courbe de poids,

maintenir l'équilibre hydro-électrolytique,

lutter contre
l'hypertension artérielle,
l'apparition des oedèmes.

En cas d'anurie, maintenir un équilibre ionique correct avec le minimum de troubles par des perfusions de sérum glucosé hypertonique. Toutefois, elles peuvent être insuffisantes et les épurations extra-rénales sont nécessaires :

- l'exsanguino-transfusion,
 - le rein artificiel.
-

C O N C L U S I O N S

1°)- Nous rapportons un cas de microangiopathie thrombotique observé dans le service du Professeur Jean L'HIRONDEL.

L'histoire de cette malade nous paraît intéressante tant par son évolution favorable que par le fait qu'elle nous a permis de pratiquer deux biopsies rénales à deux ans d'intervalle.

2°)- L'histoire clinique est la suivante : après des prodromes digestifs, apparaissent brutalement une anémie hémolytique, un purpura thrombopénique, des hématomes et une hématurie importante. A cette hématurie, fait suite une période d'oligurie avec albuminurie massive, puis d'anurie qui a duré sept jours. Pendant cette période d'anurie, sont apparues des convulsions, une hémiplégie et une hypertension artérielle. A la reprise de la diurèse, l'albuminurie a disparu et la tension artérielle est redevenue normale.

Les numérations globulaires et plaquettaires ne sont redevenues normales que six mois après le début de la maladie. Cette anémie n'a été nullement corrigée par les transfusions sanguines.

Une biopsie rénale, alors pratiquée, a montré des lésions de microangiopathie thrombotique.

3°)- L'évolution ultérieure : deux ans après le début de la maladie, l'enfant, qui a un dévelop-

pement psychomoteur satisfaisant, constitue une maladie hypertensive avec néphropathie et convulsions. Le pronostic reste donc très réservé, en raison des accidents secondaires à cette hypertension et de la possibilité de rechutes.

Il est impossible de dire si l'atteinte artériolaire, vue sur la nouvelle biopsie du rein, est secondaire à la séquelle de la maladie artériolo-capillaire ou le témoin de l'hypertension de cette enfant.

4°)- Sur le plan évolutif :

- Cette observation permet de réviser le pronostic classique de la microangiopathie thrombotique et de constater l'analogie clinique et anatomopathologique entre les formes transitoires et les formes mortelles.

- Elle prouve que, ni cliniquement ni anatomiquement, il n'est possible de prévoir quelle sera l'issue immédiate de la maladie.

- Elle montre que, même en dehors de toute nouvelle poussée évolutive, le pronostic lointain reste réservé par l'apparition d'une maladie vasculorénale et de tout son cortège de complications.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

L. BINET

Le Président
de la thèse,

J. MARIE

B I B L I O G R A P H I E

La bibliographie complète antérieure à 1958 se trouve dans la thèse de

MATHIEU : La maladie thrombotique artériolo-capillaire du rein. - Thèse Paris, 1958.

BERNHEIM (M.), COURBE (R.), BETHENOD (M.) - La péri-artérite noueuse chez l'enfant. Son traitement par la Nivaquine.- Sem. Hôp. Paris (Ann. de Pédiatrie), 1962, 9, 387.

BERNSTOCK (L.), HIRSON (C.) - Thrombotic thrombopenic purpura. Remission on treatment with Heparin.- Lancet, 1960, 114, 28.

BOBIN (A.), CHABASSOL (C.), DE BUIX, FIEHRER (A.), MICHEL (C.), PIGOURY (L.) - Syndrome hémorragique thrombotique thrombocytopénique du chien en Tunisie.- Société de Pathologie Comparée, Paris, 10 Octobre 1961.

BORNSTEIM (B.), BOSS (J.M.), GASFER (J.) - Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of a case presenting as a chronic homological disorder and characterized by unusual histological finding.- J. Clin. Pathol., 1960, 13, 124.

BURKE (H.A.), HARTMANN (R.C.) - Purpura thrombotique

thrombocytopénique.- Arch. Intern. Méd., 1959, 103, 105.

BUKOWSKI (M.J.), KOBLENZER (P.J.) - Purpura thrombocytopenic thrombotic.- J. of Pediat. St-Louis, 1962, 60, 84.

CAHALANE (S.F.), HORN (R.C.) - Thrombotic thrombocytopenic purpura of long duration.- Amer. J. Med., 1959, 27, 333.

DEBRE (R.), MOZZICONACCI (P.), BRISSAUD (H.E.), LAGRUE (G.), HABIB (R.) - Purpura thrombopénique et néphropathies.- Arch. Fr. Péd., 1958, 15, 289.

DELOUX (J.) - Contribution à l'étude du purpura thrombocytopénique thrombotique.- Thèse Paris, 1961.

DREYFUS (B.) - Purpura thrombotique thrombocytopénique (Syndrome de Moschcowitz), précédé pendant deux ans par des accidents neurologiques répétés et régressifs. Remarques sur les formes prolongées de la maladie et sur la valeur de la poikilocytose.- Rev. Fr. d'Etudes Clin. et Biol., 1958, 3, 1062.

FINESTONE (A.J.), LAURENCE (J.W.) - Thrombotic thrombocytopenic purpura.- Arch. Intern. Med., 1961, 107, 5, 750.

FRICK (P.G.), HITZIG (W.H.) - Simultaneous thrombotic thrombocytopenic purpura and agammaglobulinémie. Lancet, 1960, 2, 7, 165, 1401-1402.

GRUMBACH (R.), DRAPEAU (P.) et BORALEVI (Cl.) - Néphro-

- . anémie thrombopénique aiguë (Forme particulière de maladie de Moschowitz). . Etude d'une biopsie rénale.- Arch. Fr. de Pédiatrie, 1960, 12, 1333.
- HABIB (R.), MATHIEU (H.), ROYER (P.) - Maladie thrombotique artériolo-capillaire du rein chez l'enfant.- Rev. Fr. d'Et. Clin. et Biol., 1958, 3, 891.
- HASKIMOTO (N.), KIRUCHI (N.) - Two autopsy cases of thrombotic thrombocytopenic purpura.- L. Kuy. Hematol. Sos., 1961, 11, X, 137.
- HILL (J.M.), LOEB (E.) - Massive hormonal therapy and splenectomy in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of three cases with one eight years cure.- J.A.M.A., 1960, 173, 778.
- JAMES (B.), MAC WHIMMEY (Jr. James), PACKER (T.), MILLER (Gerald) and GREENDYKE (Robert M.) - Thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood. Blood, 19, 181, 1962.
- JAWETT (S.N.), SENIOR (B.) - Syndrom of hemolysis, thrombopenic and nephropathy in infancy.- Pediatrics, 1962, 29, 209.
- JOUS (K.S.), SINI (M.), SMITH - Thrombotic microangiopathy presenting as a psychiatric problem.- Brit. Med. J., 1961, 1, 5236, 1359.
- KAPLAN (M.), GRUMBACH (R.), DRAPEAU (P.) - Néphro-anémie thrombopénique aiguë. Etude d'une forme curable avec biopsie rénale.- Sem. Hôp. Paris, 1961, 98, 3572.

KAYE - L'anémie associée aux néphropathies.- J. Lab. Clin. Med., 1958, 65, 12, 1143.

LANVIK (J.O.) - Acute glomerulonephritis with hemolytic anemia in infants (report of three fatal cases). Pediatrics, 1962, 29, 224.

LORBER (J.), EMERY (J.L.) - Purpura thrombotique thrombocytopénique (thrombotic thrombocytopenic purpura).- Proc. Royal. Soc. Med., 1959, 52, 301.

LUKES (R.J.), RATH (C.E.), STENSSY (C.N.) and MAILLARD (J.) - Thrombotic thrombocytopenic purpura. Clinical and pathological finding in 49 cases. Presented at American Society of Hematology.- Montréal, Canada, 1960.

MARCEL (J.E.), DEROME (M.), COCOLYRIS (T.) et ROUDIER (R.) - Néphropathie hématurique anurique chez un nourrisson. Exsanguino-transfusion. Ponction-biopsie du rein. Guérison.- J. d'Urol. Méd. Chir., 1960, 66, 184.

MATHIEU (H.) - La maladie thrombotique artériolo-capillaire du rein.- Thèse Paris, 1958.

MERITT O ALCORN (J.) and Edward J. FADELL - A note on the ante-mortem histologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura.- Amer. J. Clin. Pathol., 1961, 35, 546.

MILLIEZ (P.) - Rôle des reins dans le déclenchement et la permanence de l'hypertension artérielle.- Revue Fr. d'Etudes Clin. et Biol., 1961, 6, 641.

- MOORE (R.D.), SCHOENBERG (M.D.) - A polysaccharide component in the vascular lesions of thrombotic thrombocytopenic purpura.- Blood, 1960, 15, 511.
- MOZZICONACCI (P.), DREYFUS (B.), ATTAL (C.), GIRARD (F.) et RENAUD (E.) - Intérêt des modifications morphologiques des hépatites au cours des anémies hémolytiques avec néphropathies hématuriques.- Sem. Hôp. Paris (Ann. de Pédiatrie), 1958, 34, 2812.
- PANAYOTOPOULOS (E.), ZURUKZOGLU (W.) - Etude d'un cas atypique de purpura thrombotique thrombocytopénique se trouvant en régression après splénectomie.- Le Sang, 1959, 30, 847.
- PAPPAS (G.D.), ROSS (M.H.), THOMAS (H.L.) - Studies on the generalized Schwartzmann reaction. The appearance by electron microscopy in intravascular fibrinoid in the glomerular capillaries during the reaction.- The J. of Exper. Med., 1958, 107, 333.
- REGNIER (Cl.) et BOUISSON (H.) - Applications et résultats de la microscopie électronique en néphrologie infantile. (Etude de 81 prélèvements par ponction-biopsie percutanée).- Presse Médicale, 1962, 9, 441.
- ROSELLO (S.), SMITH (N.) and AREY (J.B.) - Presentation of a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura.- Clinical Conference St. Christopher, Hospital Philadelphia - J. Pediat., 44, 218, 1959.
- ROYER (P.), HABIB (R.), MATHIEU (H.) - La microangiopathie thrombotique du rein chez l'enfant.-

Sem. Hôp. Paris (Ann. de Pédiatrie), 1960, 36, 572.

ROYER (P.) - La maladie de Moschcowitz chez l'enfant.
Actualités Pédiatriques, 1961, 3, 133.

ROYER (P.) - Le rein du purpura thrombotique thrombo-
cytopénique et des syndromes voisins.- Act.
Néphrologiques de l'Hôpital Necker, 1962, 141.

SANSONE (G.), BUFFONI (L.), ROSSO (C.) - Anemia
emolitica microangiopatica thrombosante (sin-
drome de Moschcowitz) nel bambino.- Contributo
clinico, ematologico et anatomo-istologico.-
Pathologica, 1961, 53, 801-802, 161.

SMOROWINTSEV, CHUDATOV, CHURILOV - Hemorrhagic nephro-
se. Nephritis.- 1960, 1 vol., Pergamon, éd.,
London.

SYMMERS (W. St. C.) - On the differential diagnosis
of thrombotic microangiopathy in endometrial
curetings.- J. Clin. Pathol., 1959, 12, 557.

SYMMERS (W. St. C.) - Generalized cytomegalic inclu-
sion body diseases associated with pneumocys-
tis pneumonia in adulte. A report of three
cases with Wegener's granulomatosis thrombotic
purpura an Hodgkin's disease as predisposing
conditions.- J. Clin. Pathol., 1960, 13, 1.

